

УДК 612.13.014.3:612.349.8:612.67

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, О.В. Бондаренко, В.О. Іщук, С.С. Наскалова, І.А. Антонюк-Щеглова, В.П. Чижова, Н.С. Наумчук*Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ*

Вплив інсулінорезистентності на функціональний стан ендотелію у людей середнього та літнього віку

АНОТАЦІЯ

Вивчено вплив інсулінорезистентності (ІР) на функціональний стан ендотелію у 49 пацієнтів середнього (40–59 років) та у 59 – похилого віку (60–79 років), серед яких було виділено групи людей з підтвердженою ІР: 29 та 38 осіб відповідно. Виявлено, що ІР є чинником, що погіршує функцію ендотелію в середньому віці (особливо в осіб з ІР та порушеною толерантністю до глюкози – ПТГ). За наявності ІР як в середньому, так і в літньому віці підвищені рівні цитокінів та високочутливого С-реактивного білка, особливо у пацієнтів із ПТГ. В осіб середнього віку з ІР ендотелій характеризується кращою антиагрегаційною функцією порівняно з такою в людей літнього віку. Значніші зміни функції ендотелію і, зокрема, підвищення жорсткості судин, зниження судинорухомої та протизапальної функцій виявлено у пацієнтів середнього віку з ПТГ порівняно з показником у здорових осіб такого самого віку.

Ключові слова:

ендотеліальна функція, інсулінорезистентність, літній вік.

Основною причиною смерті як у розвинутих країнах світу, так і в Україні є хвороби системи кровообігу, які становлять 46% усієї смертності в розвинутих країнах, а в Україні – 58% [8]. Важливими чинниками розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) є прояви метаболічного синдрому (МС) – ожиріння, високий артеріальний тиск (АТ), порушення ліпідного обміну, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та передіабетичні стани.

Основним механізмом розвитку порушень, властивих МС, є інсулінорезистентність (ІР), під якою розуміють стан зниженої чутливості периферичних тканин до інсуліну. На сьогодні ІР, гіперінсулінемія, надмірна маса тіла, знижена толерантність до вуглеводів та дисліпідемії віднесені до чинників кардіоваскулярного ризику, які досить часто супроводжують розвиток та клінічний перебіг ССЗ [20].

Однак на сьогодні недостатньо вивченими залишаються питання щодо вікових особливостей впливу ІР на формування порушень функції ендотелію та мікроциркуляції. Зокрема, невідомо, чи посилює ІР вікові зміни цих функцій, чи слід змінювати пріоритети лікувальної тактики у хворих з ІР у різному віці. З огляду на це, актуальним є вивчення вікових особливостей стану мікроциркуляторного русла та ендотелію при ІР.

Відомо, що у фізіологічних умовах ендотелій виявляє протизапальні властивості, що зменшує можливість

утворення тромбів. Дисфункцію ендотелію трактують як порушення його функцій насамперед у бік переважання вазоконстрикторних реакцій та зниження протизапального потенціалу. До прямих маркерів пошкодження ендотелію відносять: вміст в крові ендотеліальних клітин (CD146), кількість стовбурових ендотеліальних клітин-попередників (CD133, CD34), які в сумі складають циркулюючі ендотеліальні клітини (ЦЕК) [12]. Але через методичні труднощі частіше визначають ряд непрямих ознак пошкодження ендотелію, до яких належать: вміст фактора Віллебранда (ФВ), С-реактивного білка (СРБ), асиметричного диметиларгініну, G-катепсину, активність протеїнази і хімази, VE-кадгерину, E-селектину, співвідношення іNOS до eNOS, продуктів лізису тригліцеридів (ТГ) [27]. Також до непрямих ознак апоптозу ендотеліоцитів можна віднести підвищення активності в плазмі крові m-кальпаїнів [29].

Найбільш простим і поширеним тестом для визначення функції ендотелію судин є проба з реактивною гіперемією плечової артерії [4].

Загальноприйнятним маркером дисфункції ендотелію виступає збільшення екскреції альбуміну із сечею – мікроальбумінурія, яка відбувається внаслідок порушень міжклітинних взаємодій у капілярах клубочків нирок, що пов'язано із дисфункцією гломерулярних ендотеліоцитів [6].

Відомо, що у здорових людей з віком знижується функціональна активність ендотелію. Про це свідчить зростання концентрації вазоконстрикторів (зокрема, ендотеліну-1 та тромбоксану A_2), зниження рівня вазодилататорів (азоту оксиду – NO) та максимальний приріст швидкості кровотоку у відповідь на реактивну пост-оклюзійну гіперемію у пацієнтів літнього віку порівняно з таким у молодих [1]. Вважається, що помірно виражена дисфункція ендотелію за фізіологічного старіння відображає нормальні зміни ендотеліальних клітин, які мають обмежену тривалість життя і більш схильні до апоптозу. В судинах утворюються ділянки без ендотелію, порушується тісний контакт між ендотеліальними клітинами. За відсутності контактного гальмування клітини починають розмножуватись з метою покриття цієї ділянки. Після регенерації клітини залишаються за своєю природою ендотеліальними, однак їхня функція повністю не відновлюється внаслідок недостатньої активності NO-синтази. В ділянках з неповноцінним ендотелієм виникає дефіцит NO, ендотеліального гіперполяризуючого фактора, що надалі виступає пусковим механізмом розвитку атеросклерозу. За наявності чинників ризику ендотелій може активувати молекули адгезії та фактори хемотаксису, що зумовлює розвиток запалення в стінці артерії [18, 30].

Останніми роками все більше обговорюється роль маркерів запалення, таких як фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) та СРБ, в розвитку дисфункції ендотелію. Формування ІР пов'язано з хронічним запаленням. Так, при ІР та хронічній гіперінсулінемії підвищується рівень TNF- α , який своєю чергою посилює процеси апоптозу ендотеліальних клітин, що було доведено в експерименті на тваринах [13]. Встановлено, що TNF- α знижує експресію ендотеліальної NO-синтази в культурі ендотеліальних клітин [14]. Результати клінічних досліджень підтвердили, що у разі виникнення гострих запальних станів, наприклад, при введенні ліпополісахариду або після вакцинації порушується ендотеліальна вазодилатація [9]. У пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) або ожирінням підвищується рівень циркулюючих маркерів запалення, особливо СРБ, TNF- α , інтерлейкіну (ІЛ)-6 та молекул клітинної адгезії-1 [25]. За даними Karunakaran Indulekha (2011), у хворих середнього віку з МС порівняно з особами без МС рівні циркулюючих маркерів запалення були вищі: СРБ – на 20%, TNF- α – на 15%, ІЛ-6 – на 50% та VCAM-1 – на 75% [26]. За результатами іншого дослідження визначено, що у пацієнтів середнього віку з МС порівняно з особами без МС рівні TNF- α та ІЛ-6 були втричі вищими [11].

Окрім регуляції запалення в судинній стінці, ендотелій синтезує молекули, які впливають на текучість крові та тромбоутворення. Виділення ендотелієм протромботичних молекул, таких як інгібітор активатора плазміногену (PAI-1), тромбоксан, тканинний фактор та ФВ, урівноважується утворенням антитромботичних молекул NO, простагліцину, тканинного активатора плазміногену та тромбомодуліну [30]. У фізіологічних умовах ендотелій судин протидіє адгезії та агрегації тромбоцитів, коагуляції крові, а також спазму судин шляхом синтезу активних

речовин: NO, простагліцину, антитромбіну III і тромбомодуліну (блокує активні коагулянти). Також ендотелій адсорбує на своїй поверхні антикоагулянти (гепарин, протейні C і S) з плазми крові, чим протидіє адгезії та агрегації тромбоцитів. Проте у разі пошкодження ендотелій трансформується у потужну прокоагулянтну поверхню. Це відбувається за рахунок посиленого синтезу, виділення або залучення багатьох прокоагулянтних речовин: тканинного тромбoplastину (бере участь в синтезі протромбінази, що спричиняє швидке утворення згустку фібрину), ендотелінів (стимулюють усі фази гемостазу та вазоконстрикцію), інгібіторів фібринолізу (антиплазмінів, антиактиваторів та інгібіторів активації плазміногену), фібрoneктину (сприяє адгезії тромбоцитів, зв'язує гепарин), ФВ (зумовлює прикріплення рецепторів тромбоцитів до колагену та фібрoneктину судин, стабілізує молекулу фактора VIII і транспортує її до місця активного утворення гемостатичної пробки), тромбоспондину (сильний агрегуючий фактор, що опосередковує адгезію тромбоцитів до субендотелію) [2].

Результати експериментальних та клінічних досліджень підтвердили зв'язок ІР та ЦД з дисфункцією ендотелію, яку було виявлено у хворих з ЦД 2-го типу, ожирінням та МС. При ЦД, окрім порушень судинорозширювальної функції ендотелію, підвищені рівні циркулюючих молекул адгезії, що свідчить про формування прозапального та протромботичного фенотипу ендотелію [15, 28]. Встановлено, що чутливість тканин до інсуліну має прямий зв'язок із збільшенням кровотоку в шкірі при введенні ацетилхоліну [22], а також із ендотеліальною вазодилатацією плечової артерії [22, 23]. Гіперінсулінемія за даними глюкозотолерантного тесту корелює з ендотеліальною дисфункцією в коронарних судинах та судинах передпліччя [10]. Більше того, в осіб, які брали участь у Фремінгемському дослідженні, ендотеліальна дилатація плечової артерії зменшувалась у міру підвищення індексу ІР НОМА [19]. Зменшення ендотеліальної дилатації плечової артерії при ІР розвивається на тлі постійної гіперглікемії, яка активує в ендотеліальних клітинах протейні C, що може спричинити збільшення вироблення судинозвужувальних простагландинів, ендотеліну і ангіотензинперетворювального ферменту. Більш того, гіперглікемія порушує продукцію матриксу ендотеліальними клітинами, що може призвести до збільшення товщини основної мембрани, збільшує синтез ендотеліальними клітинами колагену IV типу та фібрoneктину з підвищенням активності ферментів, залучених до синтезу колагену, затримує реплікацію і зумовлює зростання загиблих ендотеліальних клітин внаслідок посилення окиснення і гліколізу [31].

Мета нашої роботи – проведення комплексної оцінки вікових особливостей функціональної активності ендотелію у здорових осіб та у пацієнтів з ІР шляхом вивчення показників активності внутрішньосудинного запалення (СРБ, ІЛ-6 та TNF- α), ФВ, кількості ЦЕК, рівня мікроальбумінурії, а також оцінка функціонального стану ендотелію за даними проби з реактивною гіперемією.

Матеріали і методи дослідження

В результаті попереднього клінічного обстеження відібрано 108 осіб, яких було розділено на групи: 1) практично здорових людей без ожиріння ($IMT < 30 \text{ кг/м}^2$) і порушень вуглеводного обміну та з лабораторно підтвердженою відсутністю IP (НОМА-IR $\leq 2,77$ ум. од.). Осіб середнього віку (40–59 років) було 20, а похилого (60–79 років) – 21; 2) групи людей з критеріями MC за IDF (2005) та з лабораторно підтвердженою наявністю IP (НОМА-IR $> 2,77$ ум. од.), в тому числі 29 осіб середнього (40–59 років) та 38 – похилого віку (60–79 років).

Серед осіб з MC та підтвердженою IP сформовано підгрупи без та з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ): осіб середнього віку без ПТГ було 19, а з ПТГ – 10, а серед осіб похилого віку – відповідно 20 і 18.

Під час відбору у здорових осіб на підставі результатів клінічних і інструментальних методів обстеження виключали патологію серцево-судинної, дихальної, ендокринної та інших систем організму.

Рівень глюкози в плазмі крові визначали шляхом множення вмісту глюкози в сироватці крові на коефіцієнт 1,1. Вміст глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «BTS-330», використовуючи реанти «Глюкоза» набору «Bio LATEST Lachema Diagnostica». Референтні концентрації глюкози, виміряні в сироватці крові за цим методом, склали 4,2–6,2 ммоль/л.

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали рівні загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), низької щільності (ЛПНЩ), дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та ТГ у сироватці крові за стандартними біохімічними методиками на автоматичному біохімічному аналізаторі «BM Autolab PM 4000/3» фірми Boehringer Mannheim. Рівні ЗХС та ТГ досліджували за допомогою ферментативно-колориметричного методу, використовуючи реанти «BIO SYSTEMS», ХС ЛПВЩ – за методом преципітації з фосфорно-вольфрамовою кислотою із застосуванням реантів «BIO SYSTEMS». Розрахунок показників ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ проводили за прийнятими математичними формулами. Визначення рівня глюкози та показників ліпідного обміну виконано в лабораторії клініки ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Антропометричні вимірювання включали визначення маси тіла (в кг), росту (в см), IMT (в кг/м^2) та обводу талії (ОТ, в см). Масу тіла осіб у легкому одязі без взуття вимірювали на медичних вагах «РП-150МГ» з точністю до 0,1 кг. Зріст визначали з точністю до 0,5 см. IMT вираховували як відношення маси тіла (в кг) до росту (в м^2). ОТ вимірювали в положенні обстежуваних стоячи без одягу на талії після звичайного видиху – посередині між задньою частиною бічної реберної дуги та гребенем клубової кістки.

АТ визначали ртутним сфігмоманометром «Erkameter 3000» (Німеччина) на плечовій артерії відповідно до рекомендацій ESH у спокої після 5-хвилинного відпочинку. Вимірювання проводили на обох руках тричі з інтервалом більше 1 хв. Визначали середнє арифметичне значен-

ня показників АТ. До уваги брали показники на руці з більш високим АТ.

Для виявлення прихованих порушень вуглеводного обміну всім обстежуваним проводили стандартний глюкозотолерантний тест (ГТТ) за методикою ВООЗ (WHO Consultation, 1999). Відповідно до рекомендацій WHO (1999) толерантність до глюкози вважали нормальною, якщо рівень глюкози в плазмі венозної крові натще був нижче 6,1 ммоль/л, а через 2 год після навантаження глюкозою – нижче 7,8 ммоль/л. Якщо рівень глюкози натще був нижче 7 ммоль/л, але через 2 год перебував у межах 7,8–11,1 ммоль/л, то цей стан класифікували як ПТГ [32].

Імуноферментні дослідження проводили в лабораторії патології та імунології ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» на аналізаторі «Thermo Multiskan ascent» (Фінляндія). Рівень інсуліну в плазмі крові вимірювали з використанням набору «DRG Insulin ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина) для визначення *in vitro* вмісту інсуліну в крові. Вміст інсуліну натще понад 12,2 мкОД/мл трактували як гіперінсулінемію (ГІ) [7].

Враховуючи рівні глюкози та інсуліну в плазмі крові, обчислювали індекс IP НОМА за формулою:

$$\text{НОМА} = (\text{глюкоза натще в ммоль/л}) \times (\text{інсулін натще в мкОД/мл}) / 22,5.$$

Якщо індекс НОМА становив більше 2,77 ум. од., то у пацієнта констатували IP [24].

Визначення кількості ЦЕК проводили за методикою J. Hladovec [21].

Концентрацію ІЛ-6 та TNF- α визначали за допомогою імуноферментного методу в сироватці крові з використанням стандартних наборів компанії Orgenium: «AviBion Human IL-6 ELISA» та «AviBion Human TNF- α ELISA». Рівень чутливості був нижче 7 пг/мл для ІЛ-6 та нижче 15 пг/мл для TNF- α .

Концентрацію високочутливого СРБ (hsCRP) в сироватці крові визначали імуноферментним методом, використовуючи набір «DRG CRP, HS» («C-Reactive Protein») (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Референтні значення складали до 5 мг/л.

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 О.В. Коркушка та В.Ю. Лішневської [4]. Спочатку вимірювали ОШШК у вихідному стані (ОШШК_{вих}), потім проводили функціональну пробу із реактивною гіперемією, для створення якої протягом 3 хв перетискали судини плеча манжетою, тиск в якій перевищував систолічний АТ обстежуваного на 50 мм рт. ст. Після відновлення кровотоку (припинення перетиснення) кровопостачання тканин зростає внаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням ендотелієм мікросудин NO. В цей період визначали показники максимальної ОШШК (ОШШК_{макс}) та тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень ($t_{\text{відн}}$). Чим

вищими були обидва показники, тим кращим було визначено функціональний стан ендотелію мікросудин.

Для визначення капілярного резерву оцінювали початковий рівень мікроциркуляторного кровотоку. Потім проводили пробу із реактивною гіперемією на передпліччі з перетисканням на 30 с магістральної артерії манжетною тонометра, рівень тиску в якій перевищував систолічний АТ обстежуваного на 6,7 кПа. Після припинення перетискання оцінювали ОШШК_{макс}. Резерв капілярного кровотоку розраховували у відсотках як відношення ОШШК_{макс} до ОШШК_{вих} [3].

Швидкість проведення пульсової хвилі (ШПХ) визначали за методикою М.М. Савицького на апараті «Megacart» (Siemens, Німеччина) [5]. Дані розраховували в 5–10 комплексах і визначали середні величини (в м/с).

Оцінку товщини комплексу інтима-медія проводили на ультразвуковій системі «Toshiba Aplio 400» (Японія).

Враховуючи те, що переважна кількість показників мала розподіл, наближений до нормального, дані було наведено у форматі $M \pm m$. Статистичну обробку отриманих результатів було виконано за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» (StatSoft, USA). Вірогідність різниці між групами оцінювали за допомогою t-критерію (Ст'юдента). Різницю вважали значущою при $p < 0,05$. Проведено однофакторний дискримінаційний аналіз (ANOVA) та кореляційний аналіз за Пірсоном (результати вважали достовірними при $p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів показав, що у здорових осіб похилого віку без ІР антропометричні дані та показники АТ не відрізняються від таких у здорових людей середнього віку. Виявлено, що з віком у обстежених без ІР зростає концентрація глюкози в плазмі венозної крові через 2 год після ГТТ ($p < 0,05$), хоча значення лишаються в межах референтних значень; також визначається тенденція ($p > 0,05$) до підвищення рівня інсуліну в плазмі венозної крові через 2 год після ГТТ в осіб похилого віку, що є компенсаторним механізмом для збереження нормоглікемії (табл. 1).

При розвитку ІР за збереженої толерантності до глюкози в осіб середнього і похилого віку відзначено збільшення маси тіла, ІМТ, показників ОТ та підвищення АТ. Це свідчить про те, що в осіб середнього віку ІР асоціюється з наявністю як загального, так і абдомінального ожиріння. Односпрямовані зміни спостерігають у людей похилого віку з ІР та збереженою толерантністю до глюкози.

Про зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну також може свідчити відсутність ПІ натще у людей похилого віку з ПТГ, хоча через 2 год після введення глюкози відзначався високий рівень інсуліну, що поєднувався з гіперглікемією у пацієнтів обох вікових груп.

В показниках ліпідного спектра сироватки крові (табл. 2) відзначено відсутність значних відмінностей між здоровими особами середнього і літнього віку. Однак в обох групах виявлено проатерогенні порушення ліпідного профілю: середній рівень ХС ЛПНЩ був у межах, що потребують модифікації способу життя та, за відсутності зниження, прийому ліпідознижувальних

лікарських засобів. Також спостерігали статистично значуще (однак у межах норми) підвищення рівня ТГ у людей літнього віку порівняно з таким в осіб середнього віку. Слід відзначити відсутність статистично значущих відмінностей між групами людей середнього віку без ІР та з ІР, за винятком підвищеного рівня ТГ за наявності ІР. В осіб літнього віку з ІР підвищення рівня ТГ було менш значимим. У той же час у пацієнтів літнього віку з ІР виявлено достовірне підвищення рівня атерогенних ЛПНЩ, чого не було в осіб середнього віку. Формування ПТГ у пацієнтів з ІР не позначилося на показниках ліпідного складу крові в обох вікових групах.

Ступінь ущільнення (втрата еластичності, збільшення жорсткості) артеріальної стінки нерозривно пов'язаний з порушенням функціонування її ендотеліального шару. Тому ШПХ по артеріях та товщина комплексу інтима-медія є опосередкованими маркерами ендотеліальної дисфункції [16, 17].

ШПХ по артеріях м'язового типу як з віком, так і при ІР достовірно не змінилась. А от ШПХ по артеріях еластичного типу зростала з віком в осіб без ІР, а також за наявності ІР у середньому віці. В той же час у пацієнтів середнього віку з ІР та ПТГ виявлено лише тенденцію до зростання ШПХ по артеріях еластичного типу порівняно з показником в осіб відповідного віку з ІР без ПТГ (табл. 3). У пацієнтів похилого віку з ІР та ПТГ не виявлено істотних відмінностей показників жорсткості артерій порівняно з такими в осіб без ПТГ. Аналогічні зміни мала товщина комплексу інтима-медія.

Наявність вікових особливостей впливу ІР на жорсткість судин доводять дані багатофакторного аналізу за ANOVA. Як видно з рис. 1, за підвищення індексу ІР ШПХ збільшується лише у людей середнього віку.

Таким чином, із збільшенням віку у здорових людей судинна стінка ущільнюється, однак істотно не посилю-

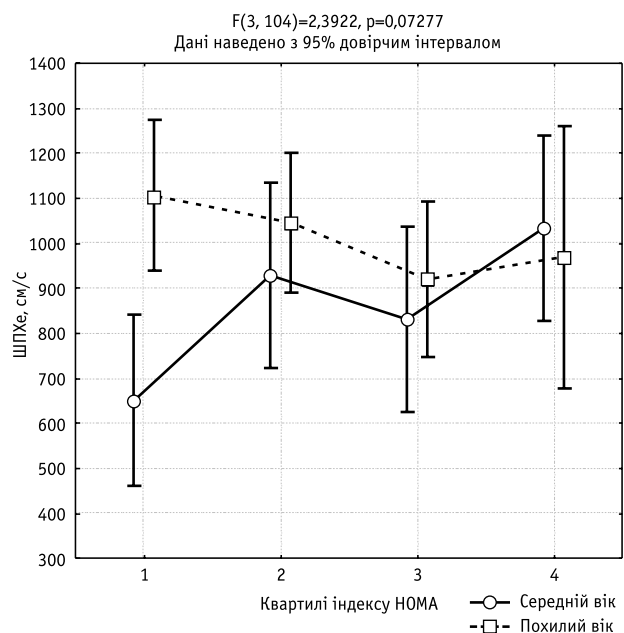


Рис. 1. Вікові особливості впливу на жорсткість судин стану ІР

Таблиця 1

Порівняльна характеристика груп людей різного віку без ІР та з ІР

Показник	Середній вік			Похилий вік		
	Здорові без ІР (n=20)	Хворі з ІР (n=29)		Здорові без ІР (n=21)	Хворі з ІР (n=38)	
		без ПТГ (n=19)	з ПТГ (n=10)		без ПТГ (n=20)	з ПТГ (n=18)
Вік, років	47,8±1,8	48,4±1,5	54,5±1,3 [§]	69,8±1,3*	66,0±1,0	67,4±1,4
Маса тіла, кг	68,3±3,8	99,3±5,0*	97,8±6,1*	69,3±2,3	87,0±3,7 [#]	82,5±3,0 [#]
Ріст, см	170±3	172±2	169±2	165±2	164±2	165±3
ІМТ, кг/м ²	23,6±0,9	33,6±1,3*	34,13±1,7*	25,4±0,7	32,3±1,0 [#]	30,3±1,1 [#]
ОТ, см	78,8±3,3	101,8±3,1*	104,1±3,9*	81,8±2,2	100,0±3,1 [#]	96,8±2,4 [#]
Систолічний АТ, мм рт. ст.	114,5±3,2	138,0±2,5*	140,4±4,5*	120,5±3,2	137,9±3,4 [#]	134,2±3,4 [#]
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	74,1±2,5	89,7±2,0*	89,4±2,2*	74,5±1,9	85,8±2,0 [#]	85,0±2,2 [#]
Концентрація глюкози натще, ммоль/л	5,1±0,2	5,7±0,2*	6,4±0,3 ^{*,§}	5,1±0,2	5,5±0,1 [#]	6,3±0,2 ^{*,^}
Концентрація глюкози на 120-й хвилині ГТТ, ммоль/л	5,1±0,2	5,6±0,2*	8,9±0,3 ^{*,§}	6,2±0,4*	6,0±0,3	8,9±0,2 ^{*,^}
Концентрація інсуліну натще, мкМО/мл	5,9±0,9	14,2±1,1*	15,0±2,2*	5,9±0,7	12,7±1,0 [#]	10,8±0,9 [#]
Концентрація інсуліну на 120-й хвилині ГТТ, мкМО/мл	16,3±4,2	25,8±3,2*	42,0±7,7 ^{*,§}	21,2±6,0	35,2±5,8 [#]	56,1±7,2 ^{*,^}
HbA1c, %	5,72±0,18	6,03±0,18	6,75±0,24 ^{*,§}	5,87±0,15	5,90±0,10	6,28±0,19 [#]
Індекс НОМА-IR, ум. од.	1,1±0,2	3,5±0,3*	4,2±0,7*	1,4±0,2	3,1±0,2 [#]	3,0±0,2 [#]

Примітки: * – порівняно з групою середнього віку без ІР ($p < 0,05$); § – порівняно з групою середнього віку з ІР без ПТГ ($p < 0,05$); # – порівняно з групою похилого віку без ІР ($p < 0,05$); ^ – порівняно з групою похилого віку з ІР без ПТГ ($p < 0,05$).

ється за наявності ІР в похилому віці. В середньому віці ІР суттєво збільшує жорсткість судинної стінки.

З показників, що характеризують функціональний стан ендотелію судин, визначали концентрацію ФВ, кількість ЦЕК та показники судинорухової функції ендотелію за даними проби з реактивною гіперемією.

В результаті дослідження виявлено тенденцію до підвищення з віком концентрації ФВ та ЦЕК у здорових людей. За наявності ІР визначено чітко виражену тенденцію до підвищення рівня ФВ у людей середнього віку та концентрації ЦЕК в осіб літнього віку. Якщо на тлі ІР формується ПТГ, рівень ФВ ще більше зростає в осіб середнього віку, тоді як у обстежених літнього віку з ПТГ

рівень ФВ не змінюється (табл. 4). Це підтверджує думку про більш значний негативний вплив ІР на функціональний стан ендотелію у людей середнього віку.

У жодного з обстежених пацієнтів не було виявлено ознак мікроальбумінурії, що свідчить про відсутність у них вираженої дисфункції ендотелію.

Аналіз отриманих результатів показав, що з віком у здорових людей без ІР відзначається тенденція до погіршення функціонального стану ендотелію, на що вказує зменшення у людей похилого віку ОШКІШ на висоті реактивної гіперемії, а також часу відновлення ОШКІШ після 3-хвилинної та 30-секундної оклюзії плечової артерії у порівнянні з показниками в осіб середнього віку (табл. 5).

Таблиця 2

Показники ліпідного складу сироватки крові у людей різного віку без ІР та за наявності ІР

Показник	Середній вік			Похилий вік		
	Здорові без ІР (n=20)	Хворі з ІР (n=29)		Здорові без ІР (n=21)	Хворі з ІР (n=38)	
		без ПТГ (n=19)	з ПТГ (n=10)		без ПТГ (n=20)	з ПТГ (n=18)
ЗХС, ммоль/л	5,7±0,3	6,0±0,3	6,3±0,4	5,4±0,3	6,4±0,3 [#]	5,9±0,2
ЛПНЩ, ммоль/л	3,9±0,3	3,7±0,3	4,0±0,4	3,4±0,2	4,3±0,3 [#]	3,8±0,2
ЛПВЩ, ммоль/л	1,3±0,1	1,2±0,06	1,4±0,1	1,4±0,05	1,3±0,07	1,3±0,06
ТГ, ммоль/л	1,2±0,1	2,3±0,3*	2,2±0,4*	1,4±0,1*	1,9±0,2 [#]	1,9±0,2 [#]

Примітки: * – порівняно з групою середнього віку без ІР ($p < 0,05$); # – порівняно з групою похилого віку без ІР ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Показники жорсткості артерій у людей різного віку без ІР та за наявності ІР

Показник	Середній вік			Похилий вік		
	Здорові без ІР (n=20)	Хворі з ІР (n=29)		Здорові без ІР (n=21)	Хворі з ІР (n=38)	
		без ПТГ (n=19)	з ПТГ (n=10)		без ПТГ (n=20)	з ПТГ (n=18)
ШПХе, м/с	6,5±0,3	9,1±0,8*	9,7±1,0*	9,8±1,1*	9,9±0,7*	9,6±0,6*
ШПХм, м/с	7,7±0,5	7,6±0,3	8,7±0,8	8,2±0,4	8,1±0,6	8,4±0,8
Модуль пружності по судинах еластичного типу	0,59±0,05	1,29±0,2*	1,38±0,34*	1,56±0,48*	1,48±0,22	1,33±0,16
Модуль пружності по судинах м'язового типу	0,57±0,09	0,53±0,04	0,89±0,15*	0,62±0,06	0,65±0,09	0,71±0,17
Товщина комплексу інтима-медія, мм	0,45±0,05	0,77±0,15*	0,80±0,1*	0,88±0,19*	0,98±0,03*	0,94±0,1*

Примітка: * – порівняно з групою середнього віку без ІР (p<0,05).

Таблиця 4

Концентрація ФВ та кількість ЦЕК у пацієнтів середнього та похилого віку без ІР та за наявності ІР

Показник	Середній вік			Похилий вік		
	Здорові без ІР (n=20)	Хворі з ІР (n=29)		Здорові без ІР (n=21)	Хворі з ІР (n=38)	
		без ПТГ (n=19)	з ПТГ (n=10)		без ПТГ (n=20)	з ПТГ (n=18)
Рівень ФН, У/мл	1,07±0,07	1,15±0,13	1,22±0,04	1,16±0,15	1,14±0,1	1,13±0,08
Кількість ЦЕК в 10 мкл	2,33±1,1	2,88±1,0	2,30±0,3	3,33±0,9	4,64±2,4	4,50±2,3

За результатами проведення проби з реактивною гіперемією як у середньому, так і в похилому віці не виявлено статистично значущих відмінностей показників судинорухової функції ендотелію між групами обстежених без ІР та з наявністю ІР. Однак ІР все ж таки чинить негативний вплив на стан ендотелію, про що свідчить тенденція до зниження приросту ОШКШ на висоті реактивної гіперемії після 3-хвилинної оклюзії плечової артерії.

Слід зазначити, що результати обстеження пацієнтів середнього віку з ІР та ПТГ підтвердили погіршення судинорухової функції ендотелію у порівнянні з показником в осіб без ПТГ. На це вказує тенденція до зниження в осіб з ПТГ часу відновлення ОШКШ та менші значення ОШКШ на висоті реактивної гіперемії після 3-хвилинної та 30-секундної оклюзії плечової артерії. В той же час у підгрупі людей похилого віку з ІР та ПТГ показники судинорухової функції ендотелію не відрізнялись від таких у підгрупі з ІР без ПТГ. Результати проби з визначенням капілярного резерву (рис. 2) показали прогресуюче зниження даного показника при ІР, особливо у разі виявлення ПТГ.

Антиагрегантну активність ендотелію визначали за результатами проби з 5-хвилинною оклюзією плечової артерії. При дослідженні АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів виявлено, що після оклюзії у людей похилого віку з ІР цей показник майже не змінився, зниження становило лише 6,4±13,3% оптичної щільності. В той же час у обстежених середнього віку АДФ-індукована агрегація тромбоцитів після 5-хвилинної оклюзії знизилась

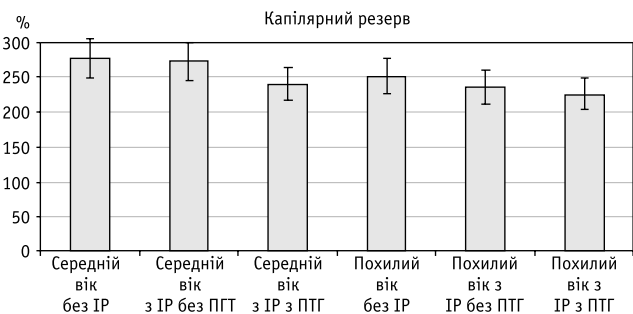


Рис. 2. Капілярний резерв у людей різного віку без ІР та за наявності ІР

на 20,5±10,7% оптичної щільності (p<0,05). Такі відмінності свідчать про погіршення антиагрегаційних властивостей ендотелію судин у людей похилого віку за наявності у них ІР.

Враховуючи те, що останнім часом все більша роль в розвитку дисфункції ендотелію надається маркерам запалення, зокрема TNF-α та СРБ, в нашій роботі ці показники було визначено у людей різного віку без ІР та за наявності ІР. При порівнянні груп без ІР виявлено незначне зростання з віком рівня СРБ, ІЛ-6 та TNF-α. В осіб як середнього, так і похилого віку з ІР спостерігалось зростання вмісту СРБ. Також відзначено значне підвищення рівня прозапальних цитокінів незалежно від віку за наявності ІР (табл. 6). Ці результати співпадають з даними літератури щодо підвищення рівня прозапальних цитокінів при ІР [26].

Таблиця 5

Показники ОШКШ у людей середнього та похилого віку без ІР та за наявності ІР

Показник	Середній вік			Похилий вік		
	Здорові без ІР (n=20)	Хворі з ІР (n=29)		Здорові без ІР (n=21)	Хворі з ІР (n=38)	
		без ПТГ (n=19)	з ПТГ (n=10)		без ПТГ (n=20)	з ПТГ (n=18)
ОШКШ в спокої, мл/хв·100 г тканини	1,04±0,08	1,00±0,06	1,00±0,1	1,02±0,08	1,01±0,07	0,96±0,05
ОШКШ _{макс} на висоті реактивної гіперемії (3 хв), мл/хв·100 г тканини	6,58±0,5	6,38±0,5	5,90±0,8	5,97±0,4	5,40±0,5	5,67±0,51
Приріст ОШКШ на висоті реактивної гіперемії, мл/хв·100 г тканини	5,54±0,5	5,14±0,8	4,60±1,29	4,95±0,4	4,38±0,5	4,72±0,5
Час відновлення ОШКШ, с	108,2±7,7	105,6±9,8	102,2±9,7	97,3±9,9	101,4±7,02	102,2±7,9
Максимальна ОШКШ на висоті реактивної гіперемії (30 с), мл/хв·100 г тканини	3,88±0,4	3,62±0,3	3,18±0,4	3,41±0,3	3,03±0,25	3,38±0,4

За наявності ІР та ПТГ в обох вікових групах виявлено тенденцію до підвищення концентрації СРБ з більш чіткою тенденцією в середньому віці. Рівні прозапальних цитокінів не відрізнялись між обстеженими без ПТГ та з ПТГ (див. табл. 6).

Отже, нами підтверджено погіршення судинорухової функції ендотелію з віком у здорових людей без ІР. В свою чергу ІР є чинником, який погіршує судинорухову функцію ендотелію в середньому віці (особливо в осіб з ІР та ПТГ), однак у пацієнтів літнього віку ІР не чинить додаткового негативного впливу на цю функцію ендотелію. У здорових людей середнього і похилого віку без ІР не виявлено підвищення рівня прозапальних маркерів, тоді як за наявності ІР як в середньому, так і в літньому віці рівні цитокінів та високочутливого СРБ підвищені, особливо у пацієнтів з ПТГ, що свідчить про формування прозапального фенотипу.

У людей похилого віку з ІР знижена антиагрегаційна активність ендотелію, на що вказують незначні зміни АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів після оклюзійної проби, тоді як в осіб з ІР середнього віку АДФ-індукована агрегація після оклюзії достовірно зменшилась.

Негативний вплив ІР на функціональний стан ендотелію є значнішим у середньому віці, що підтверджує рівень ФВ. Така особливість пояснюється тим, що у пацієнтів

літнього віку власне вікові зміни функції ендотелію переважають порушення, зумовлені додатковим негативним впливом ІР.

Зроблено висновок, що ІР є чинником, який погіршує функцію ендотелію в середньому віці (особливо при ПТГ), але в літньому віці ІР вже не чинить додаткового негативного впливу на ендотелій. При ІР як в середньому, так і в літньому віці підвищені рівні прозапальних цитокінів та високочутливого СРБ (особливо при ПТГ). У людей середнього віку з ІР ендотелій має кращу антиагрегаційну функцію порівняно з показником у пацієнтів літнього віку. Значніші зміни функції ендотелію і, зокрема, підвищення жорсткості судин, зниження судинорухової та протизапальної функцій виявлено у пацієнтів середнього віку з ПТГ порівняно з показником у здорових осіб такого самого віку.

Список літератури

1. Коркушко О.В. Возрастные изменения реологических свойств крови и состояния эндотелиальной функции микроциркуляторного сосудистого русла / О.В. Коркушко, Г.В. Дужак // Пробл. старения и долголетия. – 2011. – Т. 20, № 1. – С. 35–52.
2. Кузник Б.И. Клеточные и гуморальные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. – Чита, 2010. – 827 с.

Таблиця 6

Показники судинного запалення у людей різного віку без ІР та за наявності ІР

Показник	Середній вік			Похилий вік		
	Здорові без ІР (n=20)	Хворі з ІР (n=29)		Здорові без ІР (n=21)	Хворі з ІР (n=38)	
		без ПТГ (n=19)	з ПТГ (n=10)		без ПТГ (n=20)	з ПТГ (n=18)
СРБ, мг/мл	1,2±0,4	2,6±0,6*	4,7±1,7*	1,7±0,6	2,9±0,5	3,4±1,2
TNF-α, пг/мл	4,1±1,6	21,1±6,6*	18,7±7,2*	6,6±3,5	14,7±5,9	32,8±17,3 [#]
ІЛ-6, пг/мл	7,7±4,0	28,9±14,8	19,6±5,4*	8,8±4,0	14,9±5,5	20,1±10,4

Примітки: * – порівняно з групою середнього віку без ІР (p<0,05); # – порівняно з групою похилого віку без ІР (p<0,05).

3. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей / [Крупаткин А.И., Крупаткина А.И., Сидорова В.В. и др.]; под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидоровой. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.
4. Пат. 46415А України, МПК 6 А 61 В 5/00, А 61 В 10/00. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин у осіб похилого віку / Коркушко О.В., Лішневська В.Ю., Дужак Г.В.; заявник і патентовласник Інститут геронтології АМН України. – № 2001074868; заявл. 11.07.2001; опубл. 15.05.2002, Бюл. № 5.
5. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики / Н.Н. Савицкий. – Л.: Медицина, 1974. – 310 с.
6. Сагинова Е.А. Современные представления о поражении почек при ожирении / Е.А. Сагинова, М.Г. Галлямов, М.М. Северова // Клин. нефрология. – 2010. – № 2. – С. 66–71.
7. Телкова И.Л. Гиперинсулинемия и ее вклад в клиническое течение и исходы инфаркта миокарда. Данные 5-летнего проспективного наблюдения / И.Л. Телкова, А.Т. Тепляков, Р.С. Карпов // Терапевт. арх. – 2002. – Т. 9. – С. 20–25.
8. Україна в європейському контексті: смертність від головних причин / В.П. Войтенко, А.В. Писарук, Н.М. Кошель, М.Г. Ахаладзе // Пробл. старения и долголетия. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 191–210.
9. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans / A.D. Hingorani, J. Cross, R.K. Kharbanda et al. // Circulation. – 2000. – № 102. – С. 994–999.
10. A relationship between insulin sensitivity and vasodilation in women with a history of preeclamptic pregnancy / K.N. Lampinen, M. Ronnback, P.H. Groop, R.J. Kaaja // Hypertension. – 2008. – № 52. – P. 394–401.
11. Connection between Telomerase Activity in PBMC and Markers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Patients with Metabolic Syndrome / E. Rentoukas, K. Tsarouhas, I. Kaplanis, E. Korou et al. // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 4. – e35739.
12. Circulating endothelial cells, arterial stiffness, and cardiovascular risk stratification in Hypertension / C.J. Boos, D.A. Lane, M. Karpha et al. // Chest. – 2007. – Vol. 132. – P. 1540–1547.
13. Endothelial cell apoptosis in brown adipose tissue of rats induced by hyperinsulinaemia: the possible role of TNF- α / M. Markelic K. Velickovic, I. Golic et al. // Eur. J. Histochem. – 2011. – Vol. 55, № 4. – P. 34.
14. Endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilation in patients with cardiac syndrome X: role of inflammation. / P. Tondi, A. Santoliquido, A.Di Giorgio et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2011. – Vol. 15, № 9. – P. 1074–1077.
15. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity / W. Bakker, E.C. Eringa, P. Sipkema, V.W. van Hinsbergh // Cell Tissue Res. – 2009. – № 335. – P. 165–189.
16. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans / C.M. McEniery, S. Wallace, I.S. Mackenzie et al. // Hypertension. – 2006. – Vol. 48, № 4. – P. 602–608.
17. Evidence of a weak correlation between peripheral endothelial function measures and carotid intima-media thickness / S. Schaefer, S. Muxel, F. Fasola et al. // Clin Hemorheol Microcirc. – 2012. – Vol. 52, № 2. – P. 235–243.
18. Fotis L. Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 at the early stages of atherosclerosis in a rat model / L. Fotis, G. Agrogianis, I.S. Vlachos et al. // In Vivo – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 243–250.
19. Hamburg N.M. Endothelial dysfunction in atherosclerosis: Mechanisms of impaired nitric oxide bioactivity. In: Loscalzo J, editor. Molecular mechanisms of atherosclerosis / N.M. Hamburg, J.A. Vita // London: Taylor & Francis. – 2006. – P. 95–110.
20. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / D. Lloyd-Jones, R. Adams, M. Carnethon et al. // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 480–486.
21. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // Physiologia bohemoslovaca. – 1978. – Vol. 27. – P. 400.
22. Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance / R.T. de Jongh, E.H. Serne, R.G. IJzerman et al. // Circulation. – 2004. – № 109. – P. 2529–2535.
23. Insulin impairs endothelium-dependent vasodilation independent of insulin sensitivity or lipid profile / U. Campia, G. Sullivan, M.B. Bryant et al. // Am. J. Physiol Heart Circ Physiol. – 2004. – № 286. – P. 76–82.
24. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations / R.C. Turner, R.R. Holman, D.R. Matthews et al. // Metabolism. – 1979. – Vol. 28. – P. 1086–1096.
25. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha / I. Nieto-Vazquez, S. Fernández-Veledo, D.K. Krämer et al. // Arch. Physiol. Biochem. – 2008. – Vol. 114, № 3. – P. 183–194.
26. Karunakaran Indulekha. High Sensitivity C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-6, and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Levels in Asian Indians with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance (CURES-105) / Karunakaran Indulekha, Jayagopi Surendar, Viswanathan Mohan // J. Diabetes Sci Technol. – 2011. – Vol. 5, № 4. – P. 982–988.
27. Lipolysis products from triglyceride – rich lipoproteins increase endothelial permeability, perturb zonula occludens-1 and F-actin, and induce apoptosis / L. Eiselein, D.W. Wilson, M.W. Lame, J.C. Rutledge //

- Am. J. Physiol. – Heart Circ Physiol. – 2007. – Vol. 292. – P. 2745–2753.
28. Nacci C. Molecular and clinical aspects of endothelial dysfunction in diabetes / C. Nacci, M. Tarquinio, M. Montagnani // Intern Emerg Med. – 2009. – № 4. – P. 107–116.
29. Peltier J. Calpain activation and secretion promote glomerular injury in experimental glomerulonephritis: evidence from calpastatin-transgenic mice / J. Peltier, A. Bellocq, J. Pezer // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 17, № 12. – P. 3415–3423.
30. Ribeiro F, Alves A.J., Teixeira M. et al. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness / F. Ribeiro, A.J. Alves, M. Teixeira et al. // Rev. Port. Cardiol. – 2009. – Vol. 28, № 10. – P. 1121–1151.
31. Testamarian B. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C / B. Testamarian, M.L. Brown, R.A. Cohen // J. Clin. Invest. – 1991. – Vol. 87. – P. 1643–1648.
32. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik et al. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 88–136.

Влияние инсулинорезистентности на функциональное состояние эндотелия у людей среднего и пожилого возраста

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Е.В. Бондаренко, В.А. Ищук, С.С. Наскалова, И.А. Антонюк-Щеглова, В.П. Чижова, Н.С. Наумчук

РЕЗЮМЕ. Изучено влияние инсулинорезистентности (ИР) на функциональное состояние эндотелия у 49 пациентов среднего (40–59 лет) и у 59 – пожилого возраста (60–79 лет), среди которых были выделены группы людей с подтвержденной ИР: 29 и 38 человек соответственно. Выявлено, что ИР является фактором, ухудшающим функцию эндотелия в среднем возрасте (особенно у лиц с ИР и нарушенной толерантностью к глюкозе – НТГ). При наличии ИР как в среднем, так и в пожилом возрасте отмечено повышение уровня цитокинов и высокочувствительного С-реактивного протеина, особенно при НТГ. У пациентов среднего возраста с ИР эндотелий характеризуется лучшей антиагрегационной функцией в сравнении с показателем у лиц пожилого возраста. Более значительные изменения функции эндотелия и, в частности, повышение жесткости сосудов, снижение сосудодвигательной и противовоспалительной функций, отмечено у пациентов среднего возраста с НТГ в сравнении с показателем у здоровых лиц такого же возраста.

Ключевые слова: эндотелиальная функция, инсулинорезистентность, пожилой возраст.

Effect of insulin resistance on endothelial function in middle-aged and elderly people

O.V. Korkushko, V.B. Shatylo, O.V. Bondarenko, V.O. Ishchuk, S.S. Nascalova, I.A. Antoniuk-Shcheglova, V.P. Chizhova, N.S. Naumchuk

SUMMARY. Effect of insulin resistance (IR) on endothelial function was studied in 49 middle-aged (40–59 years) and 59 elderly (60–79 years) people, among whom we identified the groups with confirmed IR: 29 middle-aged and 38 elderly subjects. We have found that IR is the factor that worsens endothelial function in middle age, especially in individuals with IR and disturbed glucose tolerance (IGT). In the presence of IR, both in the middle and old age there were elevated levels of cytokines and high-sensitivity CRP, especially in the subjects with IGT. In middle-aged versus elderly individuals with IP the endothelium had a better antiplatelet function. More significant changes in endothelial function, in particular, increase of vessel rigidity and decrease of vasomotor and anti-inflammatory functions were observed in the middle-aged people with IGT compared with their healthy counterparts.

Key words: endothelial function, insulin resistance, elderly people.

Адреса для листування:

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
04114, Київ, вул. Вишгородська, 67