

УДК: 612.67:619.12: 616.14-089.81.

**ОКСИДАТИВНЫЕ И ЦИТОКИНОВЫЕ ПРОЦЕССЫ У ПАЦИЕНТОВ С
СИНДРОМОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ ПРИ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЯХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО
ТИПА**

^{1,2} Медзиновский Ю.Ф.

^{1,2} Плотникова А.А.

¹ Мурсалов А.У.

^{1,2} Шуляковский В.В.

¹ Хаммад Е.В.

¹АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», г. Санкт-Петербург, Россия (197110 Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, дом 3), e-mail: ibg@gerontology.ru

²ООО «GLMed», г. Москва, Россия, (119180, г. Москва, Бродников пер., д. 7), e-mail: info@glmed.ch

Резюме. В статье изложены данные об изменениях окислительных и цитокиновых процессов у пациентов пожилого возраста при развитии гипогликемических состояний при наличии сахарного диабета второго типа. Рассмотрен вопрос о том, что нарушение толерантности к глюкозе становится более частым явлением по мере увеличения возраста, при этом как нарушение толерантности к глюкозе, так и сахарный диабет второго типа гораздо чаще встречаются у пожилых по сравнению с лицами молодыми или среднего возраста. В статье доказано, нарастание окислительных процессов и снижение антиокислительных защитных механизмов наблюдается при гипогликемических состояниях при сахарном диабете второго типа. Также в статье наглядно показано, что наличие синдрома старческой астении не влияет на антиокислительные и еще больше усугубляет проокислительные процессы. В статье доказано, что наиболее интенсивное ослабление противовоспалительных защитных механизмов и течение провоспалительных процессов наблюдалось у пациентов со старческой астенией, при этом сахарный диабет второго типа, сопровождающейся гипогликемическими эпизодами, еще больше усугублял ингибицию противовоспалительных процессов, также и наоборот, синдром старческой астении являлся самостоятельным фактором усугубления окислительных процессов и ослабления антиокислительных защитных сил организма.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, сахарный диабет второго типа, гипогликемическое состояние, оксидативные процессы, цитокиновые процессы, синдром старческой астении.

CYTOKINE AND OXIDATIVE PROCESSES IN PATIENTS WITH THE FRAILTY SYNDROME WITH HYPOGLYCEMIC CONDITIONS ASSOCIATED WITH DIABETES OF THE SECOND TYPE

^{1,2} Medzinovskii J.F.

^{1,2} Plotnikova A.A.

¹ Mursalov A.U.

^{1,2} Shuljakovskii V.V.

¹ Hammad E.V.

¹ Autonomous non-profit scientific organization of higher education research centre "Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and gerontology", (197110 Russia, Saint-Petersburg, Dynamo pr., 3), e-mail: info@gerontology.ru

² Clinic "GLMed", Moscow, Russia, (119180, Moscow, Brodnikov pereulok, 7), e-mail: info@glmed.ch

Summary. The article presents information about the changes of oxidative and cytokine processes in elderly patients with the development of hypoglycemic conditions in the presence of diabetes of the second type. Consider that the violation of glucose tolerance becomes more frequent with increasing age, while as a violation of tolerance to glucose and diabetes mellitus of the second type is much more common in older compared with individuals younger or middle-aged. In the article it is proved that the increase of oxidative processes and reduction of antioxidant defense mechanisms observed in the hypoglycemic state in diabetes of the second type. The article also clearly shows that the presence of the frailty syndrome does not affect antioxydative and aggravates prooxidized processes. The article proves that the most intense weakening of the anti-inflammatory and protective mechanisms for pro-inflammatory processes observed in patients with the frailty syndrome, with diabetes of the second type, accompanied by hypoglycemic episodes, is further aggravated by the inhibition of inflammatory processes, and on the second hand, the frailty syndrome has been a factor in aggravating oxidative processes and decreased of antioxidant defenses.

Key words: elderly age, diabetes mellitus type II, a hypoglycemic state, oxidative processes and cytokine processes, the frailty syndrome.

Актуальность проблемы. Специалисты в области эндокринологии и клинической эпидемиологии считают, что каждого пациента, находящегося в возрасте 75 лет и старше, следует рассматривать как потенциально страдающим нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом [4,6,7]. В исследованиях последних лет показано, что нарушение толерантности к глюкозе, так и сахарный диабет второго типа, гораздо чаще встречаются у пожилых по сравнению с лицами молодыми или среднего возраста [1,4,5]. Необходимо отметить, что в пожилом возрасте сахарный диабет второго типа протекает малосимптомно, в связи с чем в пожилой популяции доля лиц с недиагностированными нарушениями толерантности глюкозы весьма велика [1,4,5,6]. Наличие сахарного диабета в пожилом возрасте опасно гипогликемическими состояниями, так как эти состояния при сахарном диабете второго типа встречаются довольно часто: в возрасте от 65 до 69 лет их испытывают более 30% людей, а в возрасте старше 85 лет – более 50%. [1,4,6,7].

Синдром старческой астении влияет на оксидантный и цитокиновый статус у пациентов пожилого и старческого возраста [1,2,3,4,6,7]. Формирование синдрома старческой астении связано с усилением прооксидантных и нейроиммуновоспалительных процессов, их интенсивность возрастает при переходе от процессов старения с удовлетворительным гериатрическим статусом, к синдрому старческой преастении и достигает максимума при синдроме старческой астении [1,2]. В настоящее время практически не изучены различные клиничко-патофизиологические аспекты формирования и профилактики гипогликемических состояний при сахарном диабете второго типа в пожилом возрасте в зависимости от наличия/отсутствия синдрома старческой астении и ассоциированных с ней гериатрических синдромов [2,3,7]. Мало изучены оксидативные и цитокиновые процессы у пациентов с синдромом старческой астении при гипогликемических состояниях, ассоциированных с сахарным диабетом второго типа.

Цель исследования. Изучить оксидативные и цитокиновые процессы у пациентов с синдромом старческой астении при гипогликемических состояниях, ассоциированных с сахарным диабетом второго типа.

Материал и методы.

Мы изучили оксидативные и цитокиновые процессы у пациентов с синдромом старческой астении при гипогликемических состояниях, ассоциированных с сахарным диабетом второго типа.

В эту часть исследования было включено 148 пациентов пожилого возраста, а именно, контрольная группа - 70 пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа в возрасте 60 лет – 74 года, у которых в течение одного предшествующего года не было зарегистрированных гипогликемических эпизодов: из них 1.1. – 39 человек без старческой астении, 1.2. – 31 человек со старческой астенией, и основная группа - 78 пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа в возрасте 60 лет – 74 года, у которых в течение одного предшествующего года было зарегистрировано не менее шести гипогликемических эпизодов: из них 2.1. – 35 человек без старческой астении, 2.2. – 43 человека со старческой астенией.

В качестве маркеров антиоксидантных процессов мы использовали анализ содержания супероксиддисмутазы (SODM) и каталазы (CTLS) в сыворотке крови. Способ определения активности СОД заключался в добавлении СОД в систему, содержащую супероксидные радикалы и их индикаторы (окислитель или восстановитель). За единицу активности СОД принимали количество белка, которое вызывает 50%-ное торможение реакции восстановления (или окисления) индикатора в определенных условиях. Также в

сыворотке крови изучали содержание маркеров окислительного и цитокинового статуса. В качестве маркера прооксидатных процессов, отражающих содержание реактивных форм кислорода, мы использовали анализ содержания 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OH-DG) в сыворотке крови. В качестве маркеров провоспалительных процесса, мы использовали анализ содержания IL-1, IL-2, IL-6 и TNF- α в сыворотке крови, в качестве маркеров противовоспалительных процессов - IL-4, IL-10. Выявление маркеров осуществлялось на автоматическом иммунохимическом анализаторе LIAISON, DiaSorin (Италия).

Результаты и обсуждение.

Изменения цитокиновых процессов при синдроме старческой астении при гипогликемических состояниях при сахарном диабете второго типа

В качестве маркера провоспалительных процессов, мы использовали анализ содержания IL-1, IL-2, IL-6 и TNF- α в сыворотке крови, в качестве маркеров противовоспалительных процессов - IL-4, IL-10.

В ходе исследования было выявлено, что наличие синдрома старческой астении было самостоятельным фактором достоверного усугубления цитокинового дисбаланса в провоспалительную сторону по всем изученным провоспалительным маркерам - IL-1, IL-2, IL-6 и TNF- α , $p < 0,05$, разность достоверна между группами с наличием синдрома старческой астении и отсутствием синдрома старческой астении (таблица 1).

Таблица 1 -Цитокиновый статус у пациентов с сахарным диабетом второго типа

Маркер	СА «-»		СА «+»	
	«СД гипо -»	«СД гипо +»	«СД гипо -»	«СД гипо +»
Провоспалительные процессы				
IL-1, пг/мл	322,2+9,6	330,1+8,2	396,6+11,2*	402,2+8,6*
IL-2, мг/мл	123,2+6,3	128,9+7,3	181,4+3,1*	188,2+7,9*
IL-6, мг/мл	6,3+0,6	7,0+1,0	9,2+0,4*	9,6+0,7*
TNF- α , пг/мл	153,2+8,2	161,0+11,3	249,4+10,2*	261,4+12,4*
Противовоспалительные процессы				
IL-4, нг/мл	15,8+0,4	14,2+0,6	8,7+2,3*	8,8+0,6*
IL-10, пг/мл	13,0+0,5	9,8+0,4**	7,2+0,5*	4,2+0,3***

* $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов без старческой астении

** $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов без гипогликемических эпизодов

Также было выявлено, что наличие синдрома старческой астении было самостоятельным фактором достоверной ингибиции противовоспалительного компонента сторону по изученным противовоспалительным маркерам - IL-4, IL-10, а наличие

гипогликемических эпизодов было сопряжено с еще большей ингибцией противовоспалительного компонента по IL-10, $p < 0,05$, разность достоверна между группами с наличием синдрома старческой астении и отсутствием синдрома старческой астении (таблица 2).

Таблица 2- Факторный анализ влияния некоторых клинических состояний при сахарном диабете второго типа на цитокиновый статус

Клиническое состояние	Величина факторной нагрузки					
	Провоспалительные процессы				Противовоспалительные процессы	
	IL-1	IL-2	IL-6	TNF- α	IL-4	IL-10
Гипогликемические эпизоды	0,325 ($p > 0,05$)	0,202 ($p > 0,05$)	0,219 ($p > 0,05$)	0,242 ($p > 0,05$)	0,318 ($p > 0,05$)	0,716 ($p < 0,05$)
Синдром старческой астении	0,798 ($p < 0,05$)	0,814 ($p < 0,05$)	0,801 ($p < 0,05$)	0,912 ($p < 0,05$)	0,722 ($p < 0,05$)	0,803 ($p < 0,05$)

Таким образом, нами выявлено достоверно более интенсивное течение провоспалительных процессов и ослабление противовоспалительных защитных механизмов у пациентов со старческой астенией, при этом сахарный диабет второго типа, сопровождающейся гипогликемическими эпизодами, еще больше усугублял ингибицию противовоспалительных процессов.

Изменения оксидативных процессов при синдроме старческой астении при гипогликемических состояниях при сахарном диабете второго типа

При проведении исследования было выявлено, что в группе лиц пожилого возраста с гипогликемическими состояниями имело место достоверное снижение активности антиоксидантных процессов по сравнению с лицами без гипогликемических состояний, в частности, выявлен достоверно более низкий уровень SODM – соответственно $213,5 \pm 2,6$ пкмоль/л и $298,2 \pm 8,8$ пкмоль/л ($p < 0,05$) и более низкий уровень CTLS – соответственно $110,2 \pm 7,3$ пкмоль/л и $203,9 \pm 11,4$ пкмоль/л ($p < 0,05$). В отношении антиоксидантных процессов достоверного влияния старческой астении на их ингибицию в нашем исследовании выявлено не было, вероятно, за счет их существенной ингибиции вследствие сахарного диабета. Так, наличие старческой астении не приводило к дальнейшему усугублению антиоксидантных процессов: в группе с гипогликемией показатель SODM в

сыворотке крови составил $210,5 \pm 13,6$ пкмоль/л, в группе без гипогликемии - $272,2 \pm 10,1$ пкмоль/л ($p < 0,05$); показатель CTLS в сыворотке крови в группе с гипогликемией $106,0 \pm 8,4$ пкмоль/л и $190,2 \pm 14,3$ пкмоль/л, $p < 0,05$, разность достоверна между группами с наличием синдрома старческой астении и отсутствием синдрома старческой астении.

При проведении исследования было выявлено, что в группе лиц пожилого возраста с гипогликемическими состояниями имело место достоверное превалирование проокислительных процессов по сравнению с лицами без гипогликемических состояний, в частности, выявлен достоверно более высокий уровень 8-OH-DG – соответственно $42,4 \pm 1,2$ пкмоль/л и $35,1 \pm 0,9$ пкмоль/л ($p < 0,05$). При этом наличие старческой астении усугубляло проокислительные процессы: в группе с гипогликемией показатель 8-OH-DG составил при старческой астении $46,1 \pm 1,2$ пкмоль/л против $38,0 \pm 1,0$ без старческой астении ($p < 0,05$); в группе без гипогликемии показатель 8-OH-DG составил при старческой астении $37,0 \pm 1,1$ пкмоль/л против $31,4 \pm 0,9$ без старческой астении, $p < 0,05$, разность достоверна между группами с наличием синдрома старческой астении и отсутствием синдрома старческой астении (таблица 3).

Таблица 3- Факторный анализ влияния некоторых клинических состояний при сахарном диабете второго типа на оксидативный статус

Клиническое состояние	Величина факторной нагрузки		
	8-OH-DG	SODM	CTLS
Гипогликемические эпизоды	0,891 ($p < 0,05$)	0,685 ($p < 0,05$)	0,715 ($p < 0,05$)
Синдром старческой астении	0,812 ($p < 0,05$)	0,126 ($p > 0,05$)	0,215 ($p > 0,05$)

Таким образом, нами выявлено достоверно более интенсивное течение окислительных процессов и ослабление антиокислительных защитных механизмов при сахарном диабете второго типа, сопровождающимся гипогликемическими эпизодами, при этом наличие старческой астении еще больше усугубляло проокислительные процессы и не влияло на антиокислительные.

Заключение

В ходе исследования установлено, что наиболее интенсивное течение провоспалительных процессов и ослабление противовоспалительных защитных механизмов наблюдалось у пациентов со старческой астенией, при этом сахарный диабет второго типа, сопровождающейся гипогликемическими эпизодами, еще больше усугублял ингибицию противовоспалительных процессов, а именно наличие синдрома старческой астении было

самостоятельным фактором достоверного усугубления цитокинового дисбаланса в провоспалительную сторону по всем изученным провоспалительным маркерам - IL-1, IL-2, IL-6 и TNF- α и самостоятельным фактором достоверной ингибиции противовоспалительного компонента по изученным противовоспалительным маркерам - IL-4, IL-10, а наличие гипогликемических эпизодов было сопряжено с еще большей ингибицией противовоспалительного компонента по IL-10. Также нами было установлено, что формирование синдрома старческой астении связано с усилением прооксидантных и цитокиновых процессов, их интенсивность достигает максимума при синдроме старческой астении. Доказано, что наиболее интенсивное течение окислительных процессов и ослабление антиокислительных защитных механизмов наблюдается при сахарном диабете второго типа, сопровождающимся гипогликемическими эпизодами, при этом наличие старческой астении еще больше усугубляло проокислительные процессы и не влияло на антиокислительные.

Список литературы

1. Вёрткин А.Л., Сотников А.С., Магомедова А.Ю. Терапия коморбидного больного сахарным диабетом: фокус на гипогликемию// Лечащий врач.- 2013.-№3-с.7
2. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Варавина Л.Ю., Кривецкий В.В. Старческая астения (frailty): оксидативные и нейроиммуноэндокринные изменения// Медицина и здравоохранение.- 2013- №3(17) -с.37-39.
3. Кветной И.М., Пальцев М.А. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения и возрастной патологии/ М.А.Пальцев -Спб: Санкт-петербург «Наука», 2012- 462 с.
4. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю., Колпина Л.В., Горелик С.Г., Фесенко В.В., Кривцунов А.Н. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста// Успехи геронтологии-2013-№ 3-с. 79-82.
5. Brauner H., Lüthje P., Grünler J. Markers of innate immune activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the effect of the anti-oxidant coenzyme Q10 on inflammatory activity// Clin Exp Immunol. – 2014- №177(2)-p.478-482.
6. Dulal H., Lamsal M., Sharma S. Status of iron, oxidant and antioxidants in chronic type 2 diabetes mellitus patients// Nepal Med Coll J. -2014- №16(1)-p.54-57.
7. Sameni H., Ramhormozi P., Bandegi A. Effects of ethanol extract of propolis on histopathological changes and anti-oxidant defense of kidney in a rat model for type 1 diabetes mellitus// J Diabetes Investig. - 2016 - №7(4)-p.506-513.

References.

1. Vjortkin A.L., Sotnikov A.S., Magomedova A.Ju. Terapija komorbidnogo bol'nogo saharnym diabetom: fokus na gipoglikemiju// Lechashhij vrach.- 2013.-№3-s.7
2. Il'nicki A.N., Prashchayeu K.I., Varavina L.Ju., Kriveckij V.V. Starcheskaja astenija (frailty): oksidativnye i nejroimmunojendokrinnye izmenenija// Medicina i zdravooohranenie.- 2013-№3(17) -s.37-39.
3. Kvetnoj I.M., Pal'cev M.A. Nejroimmunojendokrinnye mehanizmy starenija i vozrastnoj patologii/ M.A.Pal'cev -Spb: Sankt-peterburg «Nauka», 2012- 462 c.
4. Prashchayeu K.I., Il'nicki A.N., Kriveckij V.V., Varavina L.Ju., Kolpina L.V., Gorelik S.G., Fesenko V.V., Krivcunov A.N. Osobennosti klinicheskogo osmotra pacienta pozhilogo i starcheskogo vozrasta// Uspehi gerontologii-2013-№ 3-s. 79-82.
5. Brauner H., Lüthje P., Grünler J. Markers of innate immune activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the effect of the anti-oxidant coenzyme Q10 on inflammatory activity// Clin Exp Immunol. – 2014- №177(2)-p.478-482.
6. Dulal H., Lamsal M., Sharma S. Status of iron, oxidant and antioxidants in chronic type 2 diabetes mellitus patients// Nepal Med Coll J. -2014- №16(1)-p.54-57.
7. Sameni H., Ramhormozi P., Bandegi A. Effects of ethanol extract of propolis on histopathological changes and anti-oxidant defense of kidney in a rat model for type 1 diabetes mellitus// J Diabetes Investig. - 2016 - №7(4)-p.506-513.