

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА, В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Медзиновский Ю.Ф.<sup>1,2</sup>, Плотникова А.А.<sup>1,2</sup>, Мурсалов А.У.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, e-mail: [ibg@gerontology.ru](mailto:ibg@gerontology.ru);

<sup>2</sup>ООО «Джэлмед», Москва, e-mail: [info@glmed.ch](mailto:info@glmed.ch)

В статье изложены данные о формировании синдрома старческой астении, которое связано с усилением прооксидантных и цитокиновых процессов. Рассмотрены молекулярные взаимодействия окислительного и цитокинового статусов у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом второго типа при развитии гипогликемических состояний. Также в статье показано, что более 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 усугубляет проокислительные процессы и не влияет на антиокислительные. Оценена роль провоспалительных и противовоспалительных маркеров у пациентов пожилого возраста при развитии гипогликемического состояния при сахарном диабете второго типа. В статье доказано, что наиболее интенсивное течение провоспалительных процессов и ослабление противовоспалительных защитных механизмов наблюдалось у пациентов со старческой астенией, при этом сахарный диабет второго типа, сопровождающийся гипогликемическими эпизодами, еще больше усугублял ингибицию противовоспалительных процессов.

Ключевые слова: сахарный диабет, пожилой и старческий возраст, гипогликемическое состояние, оксидативный статус, цитокиновый статус, молекулярное взаимодействие, синдром старческой астении.

## MOLECULAR INTERACTIONS WITH HYPOGLYCEMIC CONDITIONS ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS II TYPE IN THE ELDERLY

Medzinovskii J.F.<sup>1,2</sup>, Plotnikova A.A.<sup>1,2</sup>, Mursalov A.U.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Autonomous non-profit scientific organization of higher education research centre "Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and gerontology", Saint-Petersburg, e-mail: [info@gerontology.ru](mailto:info@gerontology.ru);

<sup>2</sup>Clinic "GLMed", Moscow, e-mail: [info@glmed.ch](mailto:info@glmed.ch)

The article presents data on the formation of the frailty syndrome which is associated with increased pro-oxidant and cytokine processes. We examined the molecular interactions of oxidative and cytokine status in patients of advanced age with diabetes with the development of hypoglycemic states. The article also shows that more intensive oxidation processes and the weakening of the antioxidant protective mechanisms observed in diabetes, accompanied by hypoglycemic episodes, the presence of the frailty syndrome is aggravated pro-cyclically processes and does not affect anti-oxidative. Evaluated the role of pro-inflammatory and anti-inflammatory markers in elderly patients with the development of hypoglycemic state in diabetes. The article proves that the most intense period of pro-inflammatory processes and weakening of the anti-inflammatory protective mechanisms observed in patients with the frailty syndrome, with diabetes, accompanied by hypoglycemic episodes, is further aggravated by the inhibition of inflammatory processes.

Keywords: diabetes mellitus, elderly age, hypoglycemic state, oxidative status, cytokine profile, the molecular interaction, the frailty syndrome.

### Актуальность проблемы

В исследованиях последних лет показано, 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 частности, если у людей в возрасте 20–30 лет частота встречаемости сахарного диабета в популяции достигает 2–3 %, то у лиц старше 65 лет – в 20 % случаев [1,2,5]. 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 [2,5,6]. Необходимо учитывать и тот момент, что в пожилом возрасте многие заболевания, в том числе и сахарный диабет, протекают стерто, малосимптомно, поэтому, по данным исследования NHANES II (США), в пожилой популяции доля лиц с диагностированными нарушениями гомеостаза глюкозы и недиагностированными нарушениями толерантности глюкозы и сахарным диабетом, примерно одинаков [1,2,5,6,9]. В этой связи современные официальные статистические данные, касающиеся распространенности сахарного диабета в пожилой популяции, очевидно, являются не вполне точными в связи с проблемой недостаточной выявляемости патологии обмена глюкозы [5,6,8].

Наличие сахарного диабета в пожилом возрасте опасно не только гипер-, но и гипогликемическими состояниями. По данным разных авторов, гипогликемические состояния при сахарном диабете второго типа встречаются довольно часто: в возрасте от 65 до 69 лет их испытывают около 20–30 % людей, а в возрасте старше 85 лет – 50 %. Известно, что гипогликемические состояния при сахарном диабете второго типа в большей степени характерны для женщин, больных, находящихся в домах престарелых, лиц, страдающих длительно протекающими хроническими заболеваниями [1,2,5,6,7]. В качестве причины гипогликемических состояний при сахарном диабете второго типа могут выступать различные причины: особенности обмена глюкозы, нерациональное и неконтролируемое применение гипогликемических средств, проблемы недоедания и др.

Вместе с тем до настоящего времени практически не изучены различные клинко-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 [3,4,7,10]. В связи с вышеперечисленным актуальным представляется оценка молекулярных взаимодействий гипогликемических состояний у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом.

**Цель исследования:** изучить молекулярные взаимодействия при гипогликемических состояниях, ассоциированных с сахарным диабетом второго типа, в пожилом возрасте.

#### **Материал и методы**

В данной части проведенного исследования мы изучили молекулярные механизмы, отражающие особенности состояния оксидативного и цитокинового статуса у пациентов с гипогликемическими состояниями при сахарном диабете второго типа во взаимосвязи со старческой астенией.

В эту часть исследования было включено 148 пациентов пожилого возраста:

1) контрольная группа – 70 пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа в возрасте 60 лет – 74 года (мужчин – 28 человек, женщин – 42 человек, средний возраст составил 64,8±1,3 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;

2) основная группа – 78 пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа в возрасте 60 лет – 74 года (мужчин – 30 человек, женщин – 38 человек, средний возраст составил 66,2±1,6 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.

У этих пациентов в сыворотке крови изучали содержание маркеров окислительного и цитокинового статуса. В качестве маркера прооксидантных процессов, отражающих содержание реактивных форм кислорода, мы использовали анализ содержания 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OH-DG) в сыворотке крови. Для определения этого маркера окислительного стресса мы использовали преимущественно хроматографические методы.

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). Степень торможения процесса восстановления (или окисления) перехватчика в присутствии СОД характеризует активность фермента. За единицу активности СОД принимали количество белка, которое вызывает 50 %-ное торможение реакции восстановления (или окисления) индикатора в определенных условиях.

В качестве маркеров 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. Выявление маркеров осуществлялось на автоматическом иммунохимическом анализаторе LIAISON, DiaSorin (Италия).

## **Результаты и обсуждение**

### **Изменения нейроиммуноэндокринного статуса у пациентов старших возрастных групп**

Синдром старческой астении – это особое состояние, отражающее потребность в уходе и определяющееся повышенной уязвимостью к стрессовым воздействиям в результате снижения физиологических резервов и расстройств систем регуляции [1,2,5,6]. Синдром старческой астении усугубляет течение основных возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, неврологические патологии. Развитие

самого по себе синдрома старческой астении влияет на оксидантный и цитокиновый статус у пациентов пожилого и старческого возраста [1,2,5,6,7]. Так, например, по данным «Белорусского республиканского геронтологического общественного объединения» развитие возраст-специфичной астенизации достоверно ассоциировано с повышенным содержанием цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, а также TNF- $\alpha$ . Соответственно, 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].

Известно, что практически у каждого пациента, находящегося в возрасте старше 75 лет, отмечается нарушение толерантности к глюкозе или развитие самого сахарного диабета. По данным различных исследований гипогликемические состояния при сахарном диабете встречаются довольно часто в пожилом и старческом возрасте, более чем в 50 % случаев [5,6,7]. Однако до настоящего времени практически не изучены различные клинко-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. Нами не найдено работ об оценке оксидативных процессов и цитокинового статуса у таких пациентов [3,4,8,9,10]. В связи с вышеизложенным в рамках нашего исследования мы провели анализ молекулярных взаимодействий у пациентов пожилого возраста с гипогликемическими состояниями, ассоциированными с сахарным диабетом второго типа.

### **Оксидативные процессы**

В качестве маркера прооксидантных процессов, отражающих содержание реактивных форма кислорода, мы использовали анализ содержания 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OH-DG) в сыворотке крови.

При проведении исследования 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 ( $p < 0,05$ ).

В качестве маркеров антиоксидантных процессов мы использовали анализ содержания супероксиддисмутазы (SODM) и каталазы (CTLS) в сыворотке крови.

При проведении исследования выявлено, что в группе лиц пожилого возраста с гипогликемическими состояниями имело место достоверное снижение активности антиокислительных 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 антиокислительных 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 ( $p > 0,05$  всех значений по сравнению с соответствующим показателем у людей без старческой астении) (таблица 1).

Таблица 1

Факторный анализ влияния некоторых клинических состояний при сахарном диабете второго типа в пожилом возрасте 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 ( $p < 0,05$ )
Старческая астения	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.

#### Цитокиновый статус

В качестве маркера провоспалительных процессов, мы использовали анализ содержания IL-1, IL-2, IL-6 и TNF- $\alpha$  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 ( $p < 0,05$ ) усугубления цитокинового дисбаланса в провоспалительную сторону по всем изученным провоспалительным маркерам - ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  (таблица 2).

Таблица 2

Цитокиновый статус у пожилых людей с сахарным диабетом второго типа

Маркер	СА «-»		СА «+»	
	«СД гипо -»	«СД гипо +»	«СД гипо -»	«СД гипо +»
Провоспалительные процессы				
ИЛ-1, пг/мл	322,2+9,6	330,1+8,2	396,6+11,2*	402,2+8,6*
ИЛ-2, мг/мл	123,2+6,3	128,9+7,3	181,4+3,1*	188,2+7,9*
ИЛ-6, мг/мл	6,3+0,6	7,0+1,0	9,2+0,4*	9,6+0,7*
TNF- $\alpha$ , пг/мл	153,2+8,2	161,0+11,3	249,4+10,2*	261,4+12,4*
Противовоспалительные процессы				
ИЛ-4, нг/мл	15,8+0,4	14,2+0,6	8,7+2,3*	8,8+0,6*
ИЛ-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 ( $p < 0,05$ ) ингибиции противовоспалительного компонента в сторону по изученным противовоспалительным маркерам – ИЛ-4, ИЛ-10, а наличие гипогликемических эпизодов было сопряжено с еще большей ингибицией противовоспалительного компонента по ИЛ-10 (таблица 3).

Таблица 3

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

Клиническое состояние	Величина факторной нагрузки					
	Провоспалительные процессы				Противовоспалительные процессы	
	ИЛ-1	ИЛ-2	ИЛ-6	TNF- $\alpha$	ИЛ-4	ИЛ-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 ( $p < 0,05$ )
Старческая астения	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.

### **Выводы**

1. Формирование синдрома старческой астении связано с усилением прооксидантных и цитокиновых процессов, их интенсивность достигает максимума при синдроме старческой астении.
2. Более 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.
3. Наличие синдрома старческой астении было самостоятельным фактором достоверного ( $p < 0,05$ ) усугубления цитокинового дисбаланса в провоспалительную сторону по всем изученным провоспалительным маркерам - IL-1, IL-2, IL-6 и TNF- $\alpha$ .
4. Наличие синдрома старческой астении было 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.
5. 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.

### **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. Специализированный гериатрический осмотр // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – 2012. – № 4-5. – С. 66-84.
3. 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.

4. Кветной И.М., Пальцев М.А. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения и возрастной патологии / М.А. Пальцев. – СПб.: Санкт-Петербург «Наука», 2012. – 462 с.
5. 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.
6. Шкала Л.В., Мишанич Г.И., Бабакова Е.В. Фатальный исход при коморбидной патологии, усугубившейся гипогликемией // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 1(65). – С.134-139.
7. Berrut G., Andrieu S., Bergma H., Cassim B., Cerreta F., Cesari M., Cha H.B., Chen L.K., Cherubini A., Forette F., Franco A., Guimaraes R., Robledo L.M., Jauregui J., Khavinson V., Lee W.J., Benetos A. Promoting access to innovation for frail old persons // The Journal of Nutrition, Health & Aging. – 2013. – Vol.17, No. 8. – P. 688-693.
8. 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 // ClinExpImmunol. – 2014. – № 177(2). – P.478-482.
9. 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.
10. 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.