

Ю.В. Смолянинова, В.А. Петрова, И.М. Мадаева, М.А. Даренская, Л.И. Колесникова

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ И ПРОАНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА

НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)
Институт педиатрии и репродукции человека (Иркутск)

Целью данного исследования было выявить закономерности изменений антиоксидантной и проантиоксидантной систем и степенью нарушения дыхания во время сна. Была выявлена тесная корреляционная взаимосвязь между показателями про- и антиоксидантной систем и степенью тяжести нарушения дыхания во время сна, при этом в группе с фактором риска имело место увеличение общей АОА и первичных продуктов липопероксидации – ДК; в группе с легкой степенью отмечалось снижение антиоксидантной активности с одновременным повышением ДК; в группе со средней степенью наблюдается повышение общей АОА и снижение уровня концентрации ДК; в группе с тяжелой степенью происходит увеличение показателей АОА и ДК.

Ключевые слова: антиоксидантная и проантиоксидантная системы, нарушение дыхания во сне

SPECIFIC FEATURES OF THE CHANGES OF ANTIOXIDANT AND PROANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH SLEEP-DISORDERED BREATHING

Yu.V. Smolyaninova, V.A. Petrova, I.M. Madaeva, M.A. Darenskaya, L.I. Kolesnikova

Scientific Centre of Medical Ecology ESSC SB RAMS, Irkutsk
Institute of pediatrics and men's reproduction, Irkutsk

The objective of the given study was to reveal the specific features of antioxidant and proantioxidant systems in patients with different degree of severity. There has been determined close interdependence between the parameters of pro- and antioxidant systems and degree of severity of sleep-disordered breathing. Here we observed enhancement of antioxidant activity and elevation of concentration of primary lipidperoxidation products – diene conjugates (DC) in the risk group. In the group with light degree we marked the decrease of antioxidant activity (AOA) with synchronous elevation of DC concentration. In the group with moderate degree we observed enhancement of antioxidant activity and the decrease of DC concentration. In the group of patients with severe degree there took place the increase of the parameters of AOA and DC.

Key words: antioxidant and proantioxidant systems, sleep-disordered breathing

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что в регуляции липидного метаболизма в организме, наряду с гормонами и другими биологически активными соединениями, важную роль играют процессы свободнорадикального окисления и сбалансированная с ними адекватная антиоксидантная защита (АОЗ).

Срыв антиоксидантной защиты характеризуется развитием свободно-радикальных повреждений разных компонентов клетки и тканей, составляющих синдром перекисидации и, включает следующие изменения: повреждения мембран; инактивацию и трансформацию ферментов; подавление деления клеток; накопление в клетке инертных продуктов полимеризации, например, липофусцина [3, 18].

При физиологических условиях в организме имеется постоянный баланс между активными про- и антиоксидантами. Антиоксидантная система защиты является иерархической и осуществляется не менее чем на трех разных уровнях: антикислородном, антирадикальном, антиперекисном [1].

Нарушение деятельности системы ПОЛ-АОЗ в настоящее время рассматривают в качестве патогенетического маркера целого ряда заболеваний [20], сопровождающихся антиоксидантной недостаточностью: сердечно-сосудистой патологии, атеросклерозе [22], заболеваниях органов дыхания [15], желудочно-кишечного тракта [7], при болезни Бехтерева [12], гипоталамическом синдроме [17], некоторых осложнениях беременности [10, 16], аллергических реакциях [11] и т.д. Однако остается до конца неизученным антиоксидантный и проантиоксидантный статус у пациентов с нарушениями дыхания во время сна, по результатам которых можно было бы оценить степень тяжести у данной группы пациентов.

На основании вышеизложенного, целью данного исследования явилось выявить зависимость между показателями антиоксидантной и проантиоксидантной систем и степенью тяжести нарушения дыхания во время сна.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было исследовано 37 мужчин с подозрением на нарушения дыхания во время сна. По резуль-

татам биохимического исследования крови все пациенты были подразделены на 4 группы по интегративным показателям функционального состояния систем ПОЛ-АОЗ. Для липопероксидации — содержание диеновых конъюгатов (ДК), АОЗ — общая антиокислительная активность (АОА). Все пациенты были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела. Все пациенты имели характерные клинические признаки нарушения дыхания во время сна: жалобы на регулярный громкий храп, повышенную дневную сонливость, повышение утреннего давления по отношению к вечернему, «неосвежающий силы сон», быструю дневную утомляемость, раздражительность, ухудшение концентрации внимания и памяти.

Всем пациентам после проведенной диагностической ночи исследования проводился забор крови в утренние часы (8–9 часов утра) из локтевой вены натощак. В качестве материала для исследований использовалась сыворотка крови и гемолизат.

Продукты ПОЛ — ДК, кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) определяли спектрофотометрическим методом [5]. Показатели ненасыщенности липидов по двойным связям (ДВ.СВ.) определяли спектрофотометрическим методом [4]. Об активности системы АОЗ судили по общей антиокислительной активности (АОА) [13], активности супероксиддисмутазы (СОД) [23], а также по содержанию α -токоферола, ретинола [19], восстановленного и окисленного глутатиона (GSH и GSSG) [21]. Измерения проводили на спектрофотометре SHIMADZU RF-5000. Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере IBM/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica.

Всем пациентам после ночи адаптации к условиям лаборатории сна была проведена стандартная полисомнография (ПСГ). Постановка диагноза и определение степени тяжести нарушения дыхания во время сна осуществлялось по стандартной методике полисомнографического исследования. Наложение электродов осуществлялось по стандартной системе 10/20. Определение и оценка стадий сна осуществлялись в соответствии с рекомендациями группы экспертов Rechtschaffen, Kales (1986).

Значимость различий оценивали для малых выборок по коэффициенту Мани — Уитни и коэффициенту Фишера при дисперсионном анализе, корреляционном анализе Спирмена (Spearman).

Для всех видов анализа критический уровень значимости для статистических критериев принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По показателям активности антиоксидантной и проантиоксидантной систем пациенты были подразделены на 4 группы (табл. 1).

Так, в 1 группе было отмечено увеличение концентрации первичных продуктов ПОЛ-ДК (рис. 1) в 1,7 раза ($> 0,05$ по \bar{U} и Ф-критерию) по отношению к пациентам из 3 группы и в 2,1 раза ($> 0,05$ по \bar{U} и Ф-критерию) к пациентам из 4 группы. Накопление продуктов пероксидации у пациентов 1 группы происходило при одновременном разнонаправленном изменении уровня неферментативных механизмов АОЗ — снижение концентрации витамина Е (рис. 2) по отношению ко 2 группе в 2,1 раза ($> 0,05$ \bar{U} -критерию), к 4 группе пациентов в 1,8 раза ($> 0,05$ \bar{U} и Ф критерию), а к пациентам из 3 группы в 1,2 раза происходит при одновременном повышении концентрации ретинола (рис. 3). Можно предположить, что происходит перерасход витамина Е на погашение первичных продуктов липопероксидации, с одновременным увеличением концентрации ретинола, что можно объяснить его компенсаторной реакцией. Ретинол может участвовать в окислительно-восстановительных реакциях благодаря наличию двойных связей в молекуле. Антиоксидантное действие витамина А объясняется его участием в обмене тиоловых соединений, нормализацией функционально-структурных свойств мембран [14].

В глутатионовом статусе статистически значимых изменений в исследуемых группах нами выявлено не было. В то же время общая АОА (рис. 4) оставалась повышенной, что явилось одним из факторов ограничения накопления продуктов ПОЛ в этих условиях, т.к. активация антиокислительной системы крови указывает на включение адаптационно-компенсаторных механизмов в регуляцию процессов ПОЛ.

У пациентов из 2 группы также отмечалось увеличение концентрации первичных продуктов липопероксидации (рис. 1) по отношению к 3 группе в 1,9 раза ($> 0,05$ по \bar{U} и Ф критериям), и увеличение концентрации по отношению к 4 группе в 2,3 раза ($> 0,05$ по \bar{U} критерию). Уровень витамина Е во 2 группе в 2,1 раза ($> 0,05$ по \bar{U} критерию) выше, чем в 1 группе. При этом в данной группе по отношению к 1 группе наблюдается снижение общей АОА. Как известно, токоферолы подобно другим природным и синтетическим антиоксидантам фенольного типа взаимодействуют с перекисными радикалами в качестве доноров водорода [2].

Таблица 1
Разделение пациентов по общей АОА и концентрации ДК

Группа	АОА – ДК
1 группа	↑АОА – ↑ДК
2 группа	↓АОА – ↑ДК
3 группа	↑АОА – ↓ДК
4 группа	↓АОА – ↓ДК

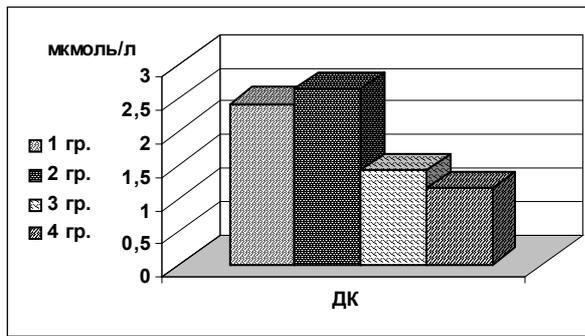


Рис. 1. Изменение уровня ДК в группах с различной степенью тяжести СОА/Г сна.

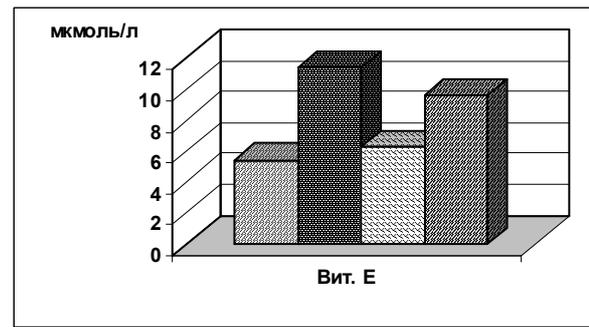


Рис. 3. Изменение концентрации вит. Е у пациентов с СОА/Г сна в зависимости от степени тяжести.

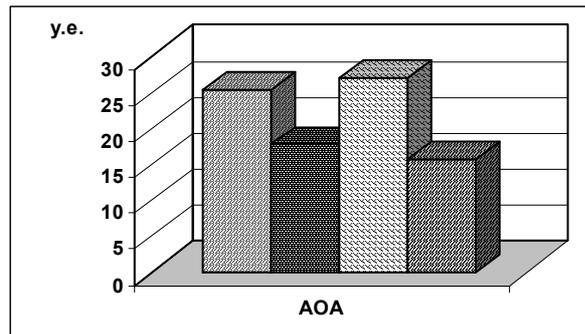


Рис. 2. Изменение уровня антиокислительной активности в группах с различной степенью тяжести СОА/Г сна.

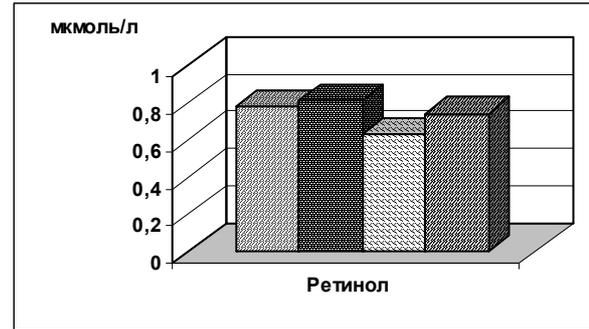


Рис. 4. Изменение концентрации ретинола у пациентов с СОА/Г сна в зависимости от степени тяжести.

В 3 группе отмечается достоверное снижение концентрации ДК по отношению ко 2 группе в 1,9 раза ($> 0,05$ по \underline{U} и Φ критериям), к 1 группе в 1,7 раза ($> 0,05$ по \underline{U} и Φ критериям), а по отношению к 4 группе 1,5 раза ($> 0,05$ по \underline{U} и Φ критериям). Возможно, снижение уровня первичных продуктов ПОЛ обеспечивался за счет активации процессов АОЗ несмотря на то, что общая АОА в данной группе снижена. Так, снижение показателя витамина Е по отношению к другим группам: ко 2 группе в 1,8 раза ($> 0,05$ по \underline{U} критерию) и к 4 группе в 1,5 раза ($> 0,05$ по \underline{U} критерию). Концентрация ретинола снижена по отношению ко всем группам. Многоплановость действия токоферолов на скорость ПОЛ мембран проявляется тем, что они реагируют с радикалами кислорода на стадии инициирования окисления; являются тушителями синглетного кислорода; реагируют как антиоксиданты с перокси-радикалами липидов на стадии обрыва цепей окисления; образуют комплексы с фосфолипидами [8]. Можно предположить, что в условиях патологического процесса имеет место угнетение основных антиоксидантных свойств α -токоферола. В условиях недостаточности этого основного эндогенного антиоксиданта нарушается и такое его свойство, как предохранение от окисления витамина А [6].

В 4 группе отмечается снижение уровня первичных продуктов липопероксидации по отношению ко всем группам. Снижение уровня ДК

происходит по отношению ко 2 группе в 2,3 раза ($> 0,05$ по \underline{U} критерию), к 1 группе в 2,1 раза ($> 0,05$ по \underline{U} и Φ критериям) и к 3 группе в 1,2 раза ($> 0,05$ по \underline{U} и Φ критериям). Снижение общей АОА вероятно обусловлено снижением активности ферментативного звена АОЗ. Концентрация витамина Е в этой группе снижается относительно 2 группы, в то время как к 3 группе в 1,5 раза ($> 0,05$ по \underline{U} критерию) и к 1 группе в 1,8 раза ($> 0,05$ по \underline{U} и Φ критерию) отмечается увеличение концентрации относительно данных групп. Отмечается разнонаправленное изменение концентрации ретинола.

Одновременно с биохимическим исследованием проводилось полное полисомнографическое (ПСГ) исследование, по результатам которого все исследуемые пациенты были подразделены на 4 группы по степени нарушения дыхания в течение ночи. Нами за критерий степени тяжести нарушения дыхания был взят показатель индекс апноэ/гипопноэ сна (ИА/Г). По результатам ПСГ исследования все пациенты были разделены следующим образом (табл. 2).

Нами была выявлена корреляционная взаимосвязь между ИА/Г и АОА ($R = -0,43$) и ДК ($R = -0,77$).

В 1 группу вошли 9 пациентов с синдромом повышенного сопротивления верхних дыхательных путей ИА/Г 5 – 6 событий в час однако по биохимическим исследованиям в данную группу определились пациенты с повышенным уровнем

Таблица 2
Результаты ПСГ исследования

ПСГ	ИА/Г
Фактора риска	5–6
Легкая степень	10–19
Средняя степень	20–39
Тяжелая степень	40 и более

АОА и ДК; во вторую вошли 6 пациентов с легкой степенью СОА/ГС ИА/Г 10–19 эпизодов в час, в данную группу определились пациенты с низким уровнем АОА и высоким уровнем ДК; 3 группу составили 12 пациентов со средней степенью ИА/Г 20–40 событий в данную группу вошли пациенты с высоким уровнем АОА и низким уровнем ДК; оставшиеся 10 человек составили группу с тяжелой степенью нарушения дыхания в течение ночи ИА/Г – 40 и выше у данной группы пациентов отмечалось снижение уровня АОА и ДК.

ВЫВОД

Была выявлена тесная корреляционная взаимосвязь между показателями про- и антиоксидантной систем и степенью нарушения дыхания во время сна. Проведенные исследования – полисомнографическое и биохимическое – позволили выявить, что у пациентов с синдромом повышенного сопротивления верхних дыхательных путей отмечается увеличение общей АОА и первичных продуктов липопероксидации – ДК; в группе с легкой степенью СОА/Г имеет место снижение антиоксидантной активности с одновременным повышением ДК; в группе со средней степенью СОА/ГС отмечается повышение общей АОА и снижение уровня концентрации ДК; в группе с тяжелой степенью СОА/ГС отмечается увеличение показателей антиоксидантной и проантиоксидантной систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Ж.И. Человек и противокислительные вещества / Ж.И. Абрамова, Г.И. Оксенгендер. – Л.: Наука, 1985. – 280 с.
2. Айдарханов Б.Б. Молекулярные аспекты механизма антиоксидантной активности витамина Е: особенности действия – α - и γ -токоферолов / Б.Б. Айдарханов, Э.А. Локшина, У.Г. Ленская // Вопросы мед. химии. – 1989. – № 3. – С. 2–9.
3. Владимиров Ю.А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 9. – С. 30–37.
4. Гаврилов В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова,

Л.М. Мажуль // Вопр. мед. химии. – 1987. – № 1. – С. 118–122.

5. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкородная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.

6. Галкина С.И. Влияние различных форм витамина А и его сочетания с витамином Е на перекисное окисление липидов / С.И. Галкина // Вопросы мед. химии. – 1984. – Т. 30, Вып. 4. – С. 91–94.

7. Глутатион и глутатионзависимые ферменты эритроцитов у больных с кровоточащей гастродуоденальной язвой / А.Е. Аталиев, А.Р. Мавлянов, Г.Д. Наврузов и др. // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – 1999. – № 2. – С. 40–43.

8. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Менщикова. – М.: Маик «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.

9. Коган А.Х. Аутофагоцитарные свободно-радикально-зависимые болезни (описание нового вида патологии / А.Х. Коган, С.В. Грачев / Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (Экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл. I Российского конгресса по патофизиологии, 17–19 октября 1996. – М.: РГМУ, 1996. – С. 197.

10. Колесникова Л.И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.01 / ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 1993. – 39 с.

11. Мазо В.К. Свободнорадикальное окисление и антиоксиданты пищи при аллергических реакциях / В.К. Мазо, Л.И. Ширина // Физиология и биохимия питания. – 2000. – № 3. – С. 12–17.

12. Митрофанова О.В. Содержание продуктов перекисного окисления липидов и активность ферментов антирадикальной защиты в крови больных болезнью Бехтерева / О.В. Митрофанова, В.В. Багирова, С.И. Красиков // Тер. архив. – 2002. – № 5. – С. 66–69.

13. Оценка антиоксидантной активности плазмы крови с применением желточных липопротейдов / Г.И. Клебанов и др. // Даб. дело. – 1988. – Т. 5. – С. 59–62.

14. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В.К. Казимирко, В.И. Мальцев, В.Ю. Бутылин и др. – Киев: Морион, 2004. – 160 с.

15. Состояние оксидантной и антиоксидантной систем и лазеро-терапевтическая коррекция его сдвигов при рецидивирующем обструктивном бронхите у детей / К.А. Барабадзе, Т.А. Чурадзе, М.Б. Цулукидзе и др. // Педиатрия. – 2001. – № 5. – С. 15–19.

16. Состояние перекисного окисления липидов и функциональная активность системы антиоксидантной защиты у женщин, перенесших гестоз / Л.И. Колесникова, Н.В. Протопопова, Д.А. Горбатенко и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2003. — № 6. — С. 10–12.
17. Сутурина Л.В. Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическим синдромом / Л.В. Сутурина, Л.И. Колесникова. — Новосибирск: Наука, 2001. — 134 с.
18. Суханова Г.А. Биохимия клетки / Г.А. Суханова, В.Ю. Серебров. — Томск: Чародей, 2000. — 154 с.
19. Черняускене Р.Ч. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р.Ч. Черняускене, З.З. Варшкявичене, П.С. Грибаускас // Лабораторное дело. — 1984. — № 6. — С. 362–365.
20. Block G. Factors associated with oxidative stress in human populations / G. Block // Am. J. Epidemiology. — 2002. — Vol. 156, N 3. — P. 274–285.
21. Hisin P.J. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues / P.J. Hisin, R. Hilf // Anal. Biochem. — 1976. — Vol. 74, N 1. — P. 214–226.
22. Kritharides L. The use of antioxidant supplements in coronary heart disease / L. Kritharides, R. Stocker // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 164 (2). — P. 211–219.
23. Misra H.P. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase / H.P. Misra, I. Fridovich // J. Biol. Chem. — 1972. — Vol. 247. — P. 3170–3175.