

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

ИЗМЕНЕНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ – АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

Целью данного исследования было выявить закономерности изменений процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у пациентов с СОАС.

Выявлено, что интенсивность окислительного стресса возрастает при начальной стадии заболевания, при тяжелой форме апноэ наблюдаются компенсаторно-приспособительная реакция организма на возникающую гипоксию, о чем свидетельствуют показатели ПОЛ-АОЗ.

Ключевые слова: пероксидация липидов, антиоксидантный статус, синдром обструктивного апноэ сна

CHANGE OF LIPID PEROXIDATION – ANTIOXIDANT STATUS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

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

Research Center of Medical Ecology ESSC SB RAMS, Irkutsk

The purpose of the research was to study the mechanisms of the changes of lipid peroxidation-antioxidant status in patients with OSAS. It has been found that the intensity of oxidative stress increases at initial stage of the disease. At severe form of apnea there is observed compensatory-adaptive response of an organism arising hypoxia that is proved by parameters of lipid peroxidation-antioxidant status.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant status, obstructive sleep apnea syndrome

В последние годы пристальное внимание исследователей привлекают обструктивные нарушения дыхания во время сна, или синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС). Это обусловлено тем, что данная патология широко распространена, влияет на качество жизни, и есть все основания полагать, что нарушения дыхания во время сна повышают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В ряде исследований было показано, что храп и СОАГС могут способствовать развитию артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, нарушениям сердечного ритма и проводимости, правожелудочковой сердечной недостаточности и мозговому инсульту. Поэтому понимание причин, предрасполагающих к возникновению обструкции верхних дыхательных путей (ВНД) во время сна, имеет не только научное, но и практическое значение [1].

Многие вопросы клиники, диагностики и патогенеза синдрома (СОАГС) достаточно хорошо изучены, в том числе и нарушения газотранспортной функции.

Реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), являются необходимым этапом различных метаболических процессов и в физиологических условиях могут информировать о характере адаптационно-приспособительных реакций на уровне организма, в то же время повышенная интенсивность процессов липопероксидации, в том числе в результате нейрогуморальных сдвигов, во многих случаях является либо следствием, либо причиной тех или иных патологических изменений в клетках и тканях [4].

В своей работе мы рассмотрели взаимосвязь показателей первичных и конечных продуктов ПОЛ и ферментативного и неферментативного звена антиоксидантной защиты (АОЗ) у пациентов с СОАС с различной степенью тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 62 пациента. Из них 21 (9 женщин, 12 мужчин) на время исследования не имели острых или хронических заболеваний, не страдали нарушениями сна и дыхания во сне и составили группу контроля. 41 пациент с СОАС (14 женщин и 27 мужчин) составили основную группу. Все пациенты основной группы имели характерные клинические признаки СОАГС.

Клиническое обследование – анкетирование, сбор анамнеза, полисомнографическое (ПСГ) исследование.

После проведенного анкетирования пациентам была проведена стандартная полисомнография (ПСГ). ПСГ-исследование проводилось с использованием системы GRASS-TELEFACTOR Twin PSG (Comet) с усилителем As 40 с интегрированным модулем для сна SPM-1 (USA). Расширенная полисомнография включала непрерывное мониторирование в течение всей физиологической ночи ЭЭГ в 4 стандартных отведениях, электромиограмму подбородочных мышц, ороназальный поток дыхания мониторировали с помощью термопары, грудное и брюшное дыхательные усилия, а также накладывались электроды ЭКГ в 2 стандартных отведениях, определение насыщения крови кислородом (сатурация) путем наложения дигиталь-

ного датчика. Также накладывались датчики храпа, позиции тела.

Методика проведения ПСГ: наложение электродов и датчиков, монтаж, калибровка и борьба с артефактами по стандартной методике ПСГ исследования, принятая WASM. Определение и оценка стадий сна осуществлялась в соответствии с рекомендациями группы экспертов Rechtschaffen, Kales. После проведенного полисомнографического исследования пациенты основной группы были поделены на две подгруппы: легкую и тяжелую в соответствии с принятыми показателями индекса апноэ/гипопноэ. При легкой степени СОАС он составляет 10–19, при умеренной 20–39, а при тяжелой форме — более 40 эпизодов в час. Коррелирующим показателем с индексом апноэ/гипопноэ является индекс десатурации — количество эпизодов десатурации в 1 час.

Из анамнеза выяснено, что пациенты в легкой группе имели среднюю продолжительность заболевания в течение 2–3 лет, в то время как пациенты с тяжелой степенью страдали данным заболеванием более 5 лет.

Забор крови осуществлялся натощак из локтевой вены в утренние часы с 8 до 9 часов после второй ночи исследования.

Материалом исследования служили сыворотка крови и гемолизат. Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию его продуктов — диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), а также по показателю ненасыщенности липидов — двойным связям (ДВ.СВ.) [2]. Содержание конечных продуктов — малонового диальдегида (МДА) и шиффовых оснований определяли флуориметрическим методом [3]. Об активности системы АОЗ судили по общей антиокислительной активности (АОА) [6], а также по содержанию ее компонентов (α -токоферола, ретинола [7], восстановленного и окисленного глутатиона (GSH и GSSG) [8], супероксиддисмутазы (СОД) [9]). Измерения проводили на спектрофотометре SHIMADZU RF-5000. Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере IBM/AT с использованием пакета прикладных программ «Statistica». Значимость различий оценивали по коэффициенту Стьюдента и коэффициенту Фишера при дисперсионном анализе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам ПСГ исследования пациенты основной группы были разделены на две подгруппы:

1 подгруппа — 19 пациентов с легкой степенью тяжести ИМТ = $32,24 \pm 1,68$; средний возраст составил $41,11 \pm 2,34$, индекс апноэ/гипопноэ $30,52 \pm 14,93$ ($p < 0,05$)

2 подгруппа — 22 пациентов с тяжелой степенью тяжести ИМТ = $36,79 \pm 1,62$; средний возраст составил $46,73 \pm 1,82$, индекс апноэ/гипопноэ $62,83 \pm 14,23$ ($p < 0,05$)

Контрольная группа — 21 пациент ИМТ = $34,36 \pm 1,66$ средний возраст составил $46,85 \pm 1,09$, индекс апноэ/гипопноэ $3,28 \pm 2,41$ ($p < 0,05$).

В группе с легкой степенью тяжести было отмечено увеличение содержания первичных продуктов липопероксидации — ДК в 1,5 раза ($p < 0,05$), а также увеличение вторичных продуктов ПОЛ — кетонов и сопряженных триенов в 1,7 раза ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе. Показатель насыщенности липидов — двойные связи также имеет тенденцию к увеличению в 1,6 раза ($p < 0,05$) (рис. 1).

Кроме того, нами была обнаружена статистически значимая корреляционная связь между ДВ.СВ. и ДК ($r = 0,95$), что может свидетельствовать об активации первичного звена процесса ПОЛ. Повышение первичных продуктов в группе с легкой степенью тяжести может быть обусловлено изменениями в системе АОЗ. Мы наблюдали снижение содержания восстановленного глутатиона в 1,3 раза ($p < 0,05$), при увеличении концентрации окисленного глутатиона в 1,2 раза ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе (рис. 2). Обнаруженное снижение уровня GSH в эритроцитах больных может быть обусловлено рядом причин: снижение его биосинтеза, увеличением расхода на метаболические процессы, нарушением его восстановления (обусловленного снижением активности глутатионредуктазы). Вероятно, при таком положении практически исчерпываются резервы этого антиоксиданта, так как уровень продуктов ПОЛ остается высоким.

Кроме того, в системе АОЗ в группе с легкой степенью тяжести регистрируется широкий диапазон изменений концентрации основных жирорастворимых антиоксидантов — α -токоферола и ретинола (F-критерий). Кроме того, были выявлены разнонаправленные изменения СОД по дисперсионному анализу. Нами было обнаружено несколько значимых внутрисистемных взаимосвязей: СОД — GSSG ($r = 0,54$), СОД — МДА ($r = -0,73$), МДА — GSSG ($r = -0,65$). Возможно, происходит включение адаптационных механизмов у части больных легкой формы апноэ. В связи с этим мы наблюдаем наличие достоверной связи КДиСТ с АОА ($r = -0,54$). Накопление вторичных продуктов липопероксидации сопровождается снижением общей АОА.

В целом можно сказать, что при легкой форме СОАС происходит утяжеление патологического процесса на начальных стадиях. Увеличение токсичных продуктов ПОЛ, возможно, обусловлено существенными изменениями качественного состава липидов биологических мембран, в которых растет доля холестерина и других слабоокисляющихся липидов [5].

В группе с тяжелой степенью тяжести нами было обнаружено увеличение субстрата ПОЛ — двойных связей в 1,4 раза, ($p < 0,05$) относительно контрольной группы (рис. 1). В то же время мы наблюдаем снижение основного тиольного антиоксиданта — восстановленного глутатиона в 1,2 раза, ($p < 0,05$) (рис. 2). Истощение механизмов АОЗ характерно для состояния хронической гипоксии первая реакция на нее — повышение активности ферментативной АОЗ, но в условиях длительного гипоксического воз-

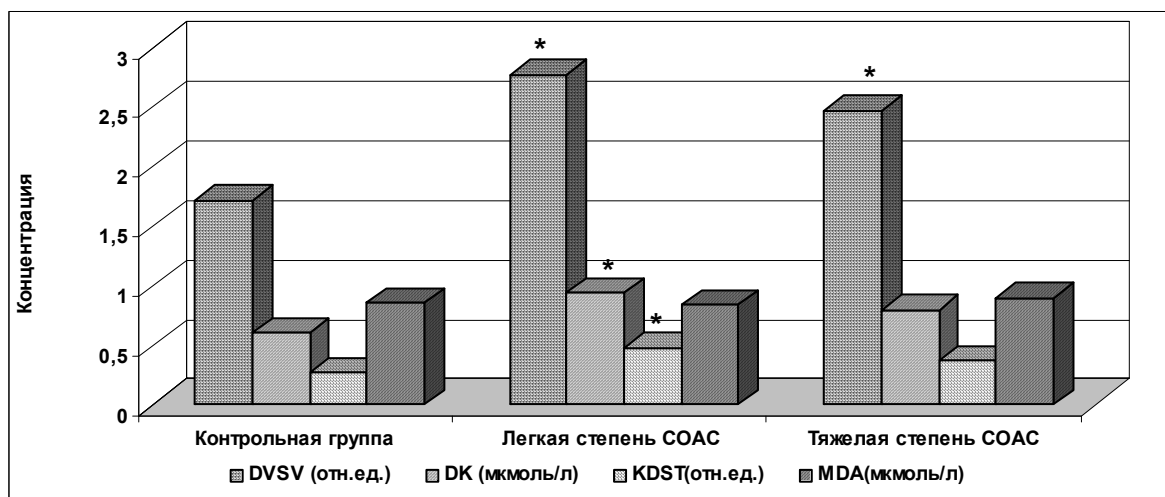


Рис. 1. Уровень показателей системы ПОЛ в группах с различной степенью тяжести. * – $p < 0,05$.

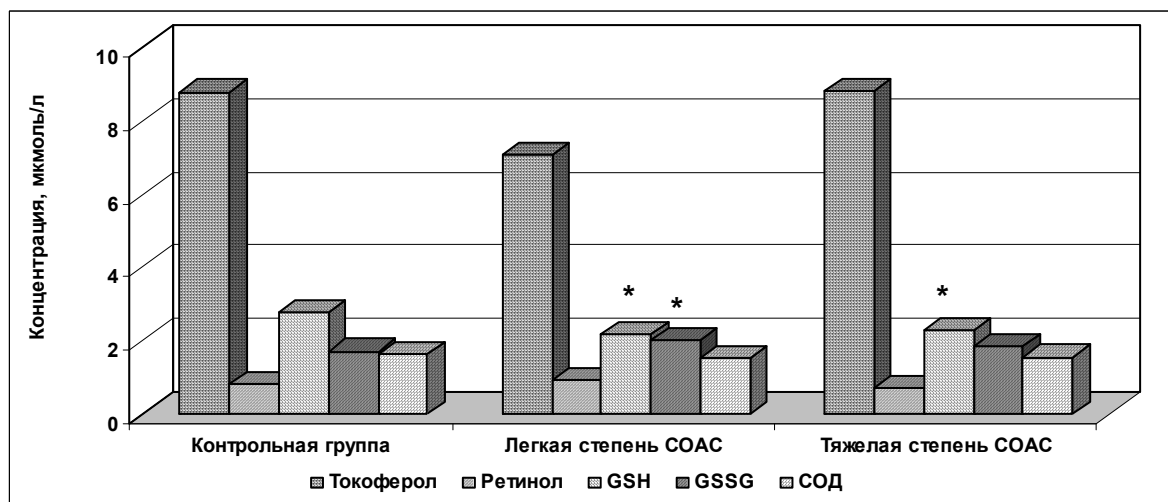


Рис. 2. Уровень показателей системы АОЗ в группах с различной степенью тяжести. * – $p < 0,05$.

действия происходит их перерасход. Корреляционный анализ показывает наличие многочисленных взаимосвязей в системе ПОЛ – АОЗ, в основе имеющих положительный характер, когда в ответ на повышение содержания продуктов ПОЛ имеет место активация отдельных звеньев АОЗ. Это зависит от: ДВ. СВ. – α -токоферол ($r = 0,59$), ДК – α -токоферол ($r = 0,68$), МДА – GSSG ($r = 0,64$). Были зарегистрированы также значимые связи между продуктами ПОЛ: ДВ.СВ. – ДК ($r = 0,98$), ДВ.СВ. – КДиСТ ($r = 0,65$), Осн. Шиффа – МДА ($r = 0,96$) и в системе АОЗ: СОД – GSH ($r = 0,61$), вит. С – GSH ($r = 0,61$). Необходимо отметить, что при тяжелой форме происходит перестройка практически всех ранее существующих корреляционных взаимосвязей по отношению к группе контроля в системе про- и антиоксидантов, определяющих мощность системы АОЗ, что свидетельствует о более выраженных адаптационно – приспособительных реакциях в группе с тяжелой формой апноэ.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛ – АОЗ СИСТЕМЫ В ГРУППАХ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что интенсивность окислительного стресса возрастает при начальной стадии заболевания (легкая форма СОАС), что может говорить о начальной стресс-реакции организма на возникающую гипоксию во время сна, тогда как при тяжелой степени СОАС наблюдается качественно иной уровень функционирования, о чем свидетельствуют показатели ПОЛ – АОЗ. Это позволяет сделать вывод о компенсаторно-приспособительной реакции организма на длительную повторяющуюся гипоксию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронин И.М. Факторы риска обструктивных нарушений дыхания во время сна / И.М. Во-

ронин, А.М. Белов, А.Г. Чучалин // Пульмонология. — 2003. — № 4. — С. 95–100.

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

3. 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.

4. Даренская М.А. Закономерности изменений процессов перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты и гормональной регуляции в различные периоды становления репродуктивной системы у больных сахарным диабетом 1 типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16. — Иркутск, 2005. — С. 3.

5. Кольман Я. Наглядная биохимия: Пер. с нем. / Я. Кольман, К.Г. Рем. — М.: Мир, 2000. — 469 с.

6. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин и др. // Лабораторное дело. — 1988. — № 5. — С. 59–62.

7. 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.

8. 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.

9. 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.