

*И.М.Мадаева, В.А.Петрова, Л.И.Колесникова, О.Н.Шевырталова*

## Синдром обструктивного апноэ / гипопноэ сна и перекисное окисление липидов

ГУ "Научный центр медицинской экологии ВШНЦ СО РАМН": 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16

*I.M.Madaeva, L.I.Kolesnikova, V.A.Petrova, O.N.Shevyrtalova*

## Obstructive sleep apnea / hypopnea syndrome and lipid peroxidation

### Summary

The objective of this research was to study changes of lipid peroxidation and antioxidant defense in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS) and different degree of hypoxia.

Specific features of some metabolic reactions have been revealed that could reflect adaptive and compensatory processes in patients with OSAS. Increase in general antioxidant activity (AOA) and dien conjugate (DC) concentration could be considered as the initial stress-related reaction. Mild OSAS is characterized by reduced general AOA and elevated concentration of primary products of lipid peroxidation that reflect development of adaptive and compensatory processes and could be considered as a transitional stage from short-term adaptation to long-term adaptation. In moderate OSAS, increasing hypoxic effect on the human organism stimulates development of long-term adaptation. Reduction in the general AOA and DC in severe OSAS patients is indicative for depletion of functional capacity that is disadaptation.

**Key words:** obstructive sleep apnoe / hypopnoe, hypoxia, lipid peroxidation, oxidative stress, disadaptation.

### Резюме

Целью данного исследования явилось изучение закономерностей изменения перекисного окисления липидов — антиокислительной защиты (ПОЛ-АОЗ) у пациентов с различной степенью гипоксии при синдроме обструктивного апноэ / гипопноэ сна (СОА / ГС).

Исследование системы ПОЛ-АОЗ у пациентов с СОА / ГС позволило выявить особенности некоторых метаболических реакций, которые могут отражать развитие адаптационно-компенсаторных процессов. У пациентов с синдромом повышенной резистивности верхних дыхательных путей отмечается увеличение общей антиокислительной активности (АОА) и диеновых конъюгатов, что можно трактовать, как начальную стресс-реакцию или же срочную (аварийную) адаптацию. Легкая степень тяжести СОА / ГС, характеризующаяся снижением общей АОА и повышением концентрации первичных продуктов липопероксидации, отражает развитие адаптивно-компенсаторных процессов и определяется как переходный этап между срочной и долговременной адаптацией. С увеличением степени гипоксического воздействия на организм, которое отмечается в группе со средней степенью тяжести СОА / ГС, можно судить о формировании долговременной адаптации к хроническому воздействию гипоксии. Снижение показателей общей АОА на фоне снижения продуктов ПОЛ, наблюдаемое в группе с тяжелой степенью СОА / ГС, демонстрирует иной уровень функционирования, свидетельствующий об истощении функциональных резервов, т. е. развивается процесс дезадаптации.

**Ключевые слова:** обструктивное апноэ / гипопноэ, гипоксия, пероксидация липидов, окислительный стресс.

В последние годы пристальное внимание исследователей привлекают обструктивные нарушения дыхания во время сна, или синдром обструктивного апноэ / гипопноэ сна (СОА / ГС). Это обусловлено тем, что данная патология широко распространена и влияет на качество жизни. Распространенность СОА / ГС составляет 5–7 % от всего населения старше 30 лет. Тяжелыми формами заболевания страдают около 1–2 % данной группы. У лиц старше 60 лет частота СОА / ГС значительно возрастает и составляет ~ 30 % у мужчин и ~ 20 % у женщин [1].

Основным диагностическим критерием СОА / ГС является эпизод апноэ — остановки дыхания, при котором ороназальный поток во время сна составляет < 20 % от нормы, длительность остановки дыхания — более 10 с, а количество таких эпизодов в час (индекс апноэ) — ≥ 5. При этом десатурация (снижение напряжения кислорода в крови) должна составлять ≥ 4 % от нормы [2].

Ключевая роль в патогенезе СОА / ГС отводится гипоксии. Л.Д.Лукьяновой, Э.Л.Германовой доказана значимость свободнорадикальной активности для запуска ранних адаптационных механизмов при мо-

делируемой гипоксии в эксперименте [3]. Выраженность возникающей гипоксии зависит от длительности апноэ, объема легких, исходного насыщения крови кислородом и скорости его потребления, а при гипопноэ — еще и от сохраняющегося объема вентилиции [4, 5].

К настоящему времени выявлена роль перекисного окисления липидов — антиокислительной защиты (ПОЛ-АОЗ) в патогенезе ряда заболеваний и патологических синдромов, приводящих к гиперактивации липопероксидации и развитию окислительного стресса: сахарного диабета, атеросклероза, инфаркта миокарда, нейродегенеративных и нейроэндокринных состояний и др. [3, 6–8]. Проводимые в НИИ пульмонологии ФМБА России (Москва) д. м. н. проф. С.К.Соодаевой под руководством акад. РАМН А.Г.Чучалина исследования доказали роль ПОЛ в патогенезе бронхиальной астмы, хронических обструктивных заболеваний легких [9].

В доступной литературе сведения об изучении особенностей состояния системы ПОЛ-АОЗ и развитии окислительного стресса у больных при синдроме обструктивного апноэ сна малочисленны и порой

противоречивы. *S.O.Wali et al.* исследовали чувствительность липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у больных с СОА / ГС к оксидативному стрессу и не выявили существенного различия в чувствительности ЛНП к оксидативному стрессу у больных с тяжелой степенью СОА / ГС [10]. В работе *Г.В.Ан и соавт.* показано подавление генерации активных форм кислорода лейкоцитами крови и ПОЛ у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне [11].

Цель данного исследования — изучение системы ПОЛ-АОЗ при различной степени тяжести СОА / ГС.

## Материалы и методы

В ходе работы использовались следующие интегративные показатели: для оценки процесса ПОЛ — диеновые конъюгаты, для оценки системы антиоксидантной защиты — ОАО.

В исследовании участвовал 51 мужчина с характерными жалобами: регулярный громкий храп, повышенная дневная сонливость, повышение утреннего давления по отношению к вечернему, "не освежающий силы сон", быстрая дневная утомляемость, раздражительность, ухудшение концентрации внимания и памяти, которые составили основную группу (ОГ). Возраст составил  $46,5 \pm 6,9$  года, индекс массы тела (ИМТ) —  $33,7 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup>. Группу сравнения составили 14 мужчин, сопоставимых по возрасту и ИМТ.

После ночи адаптации к условиям лаборатории сна всем испытуемым было проведено стандартное полисомнографическое (ПСГ) исследование, которое выполнялось в специально оборудованной комнате, максимально приближенной к домашним условиям, с использованием системы *Grass-Telefactor Twin PSG (Comet)* с усилителем As 40 и интегрированным модулем для сна SPM-1 (*Grass-Telefactor*, США). Расширенное ПСГ-исследование включало в себя непрерывное мониторирование в течение всей физиологической ночи: электроэнцефалограмма (ЭЭГ) в 4 стандартных отведениях с использованием референтных отведений C3 / A2, C4 / A1, O1 / A2, O2 / A1, движения глазных яблок правого и левого глаза, электромиограмма подбородочных мышц, ороназальный поток дыхания мониторировали с помощью

термопары, грудное и брюшное дыхательные усилия — посредством пьезокристаллических датчиков, накладывали электроды ЭКГ в 2 стандартных отведениях, определяли насыщение крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) путем наложения дигитального датчика. Также накладывались датчики храпа и позиции тела.

В ходе ПСГ-исследования наложение электродов и датчиков, монтаж, калибровку и устранение артефактов, определение и оценку стадий сна выполняли по стандартной методике в соответствии с рекомендациями группы экспертов *A.Rechtschaffen, A.Kales* [12]. По его результатам все пациенты были разделены на 4 подгруппы соответственно степени нарушения дыхания в течение ночи (табл. 1). Критерием степени тяжести нарушения дыхания служил индекс апноэ / гипопноэ сна (ИА / Г) [2]. В 1-ю группу вошли 9 пациентов с синдромом повышенной резистивности верхних дыхательных путей (ИА / Г —  $7,2 \pm 0,5$ ; SpO<sub>2</sub> —  $91,3 \pm 0,6$  %), во 2-ю — 12 больных с легкой степенью СОА / ГС (ИА / Г —  $26,1 \pm 7,8$ ; SpO<sub>2</sub> —  $85,6 \pm 2,1$  %). 3-ю группу составили 14 пациентов со средней степенью тяжести СОА / ГС (ИА / Г —  $34,3 \pm 1,0$ ; SpO<sub>2</sub> —  $82,7 \pm 1,4$  %), 4-ю — 16 человек с тяжелой степенью нарушения ночного дыхания (ИА / Г —  $66,8 \pm 4,4$ ; SpO<sub>2</sub> —  $73,5 \pm 1,2$  %).

Для определения продуктов перекисидации липидов и показателей антиоксидантной защиты использовали кровь, взятую из локтевой вены в соответствии с общепринятыми требованиями. В плазме крови спектрофотометрическими методами регистрировали показатель ненасыщенности субстратов перекисидации — сопряженные двойные связи (ДС), промежуточные продукты — кетодиены (КД) и сопряженные триены (СТ), содержание диеновых конъюгатов (ДК) [13]. Концентрацию конечного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) определяли флуориметрическим методом с использованием стандартного количества тетраметолсипропанола. Антиоксидантный статус оценивали на основании общей антиокислительной активности крови (АОА) [14]. Оптическую плотность и флуоресценцию регистрировали с помощью спектрофотометра RF-5000 (*Shimadzu*, Япония).

Для оценки баланса в системе ПОЛ-АОЗ и развития окислительного стресса использовали результат

**Таблица 1**  
**Результаты ПСГ-исследования**

Показатели	Контрольная группа (n = 14)	1-я подгруппа (n = 9)	2-я подгруппа (n = 12)	3-я подгруппа (n = 14)	4-я подгруппа (n = 16)
Возраст, лет	$46,6 \pm 1,5$	$43,6 \pm 3,7$	$43,5 \pm 3,5$	$43,4 \pm 2,9$	$48,2 \pm 2,3$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$33,7 \pm 1,2$	$34,2 \pm 1,3$	$36,9 \pm 2,6$	$33,03 \pm 2,10$	$32,6 \pm 1,5$
I–II стадии NREM-сна	$185,7 \pm 4,7$	$159,5 \pm 3,1^*$	$202,9 \pm 19,5^*$	$262,5 \pm 6,7^*$	$299,6 \pm 7,9^*$
III–IV стадии NREM-сна	$141,8 \pm 2,9$	$154,7 \pm 5,9^*$	$120,6 \pm 14,5$	$98,8 \pm 3,1^*$	$87,8 \pm 4,2^*$
Фаза быстрого сна (REM-сон)	$134,7 \pm 6,0$	$110,3 \pm 3,9^*$	$91,6 \pm 5,3^*$	$78,2 \pm 4,1^*$	$50,4 \pm 4,1^*$
Индекс реакций ЭЭГ-активаций, событий в час	$11,6 \pm 1,6$	$24,5 \pm 1,4^*$	$35,1 \pm 2,6^*$	$56,4 \pm 2,7^*$	$77,5 \pm 4,9^*$
ИА / Г	$2,1 \pm 0,5$	$7,2 \pm 0,5^*$	$26,1 \pm 1,8^*$	$34,3 \pm 1,0^*$	$66,8 \pm 4,4^*$
SpO <sub>2</sub> (средн.), %	$96,1 \pm 0,1$	$91,3 \pm 0,6^*$	$85,6 \pm 2,1^*$	$82,7 \pm 1,4^*$	$73,5 \pm 1,2^*$

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

отношения суммы ДК и МДА к общей АОА — т. н. коэффициент окислительного стресса (КОС). Данные обрабатывали с помощью методов параметрической (средней ошибки (*m*), достоверности различий средних величин по *t*-критерию Стьюдента) и непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни) и прикладных программ. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

При анализе полученных результатов установлено, что в основной группе обследуемых наблюдаются различия антиоксидантного статуса и течения процессов ПОЛ по сравнению с группой сравнения. В 1-й подгруппе уровень субстратов окисления с сопряженными ДС в крови был повышен в 2,8 раза, у пациентов 3-й подгруппы значение этого показателя было почти в 2 раза ниже. Были выявлены внутригрупповые различия интегративных показателей ПОЛ и АОЗ, что позволило дифференцировать пациентов с СОА / ГС в зависимости от состояния системы ПОЛ-АОЗ. Больные в основной группе по интегративным показателям состояния системы ПОЛ-АОЗ (уровень общей АОА и концентрации ДК) были разделены на 4 группы. Значение показателя активности системы ПОЛ-АОЗ в контрольной группе условно было принято за 100 % (рис. 1).

Было установлено, что в 1-й подгруппе при высоком уровне общей АОА ( $26,52 \pm 1,21$ ) определяется максимальная концентрация ДК — 106 % относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Это связано

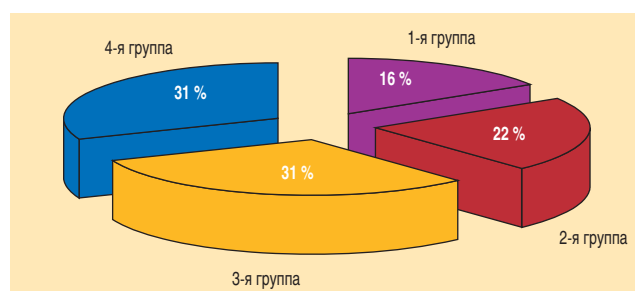


Рис. 1. Распределение пациентов с СОА / ГС в зависимости от состояния системы ПОЛ-АОЗ: 1-я группа — ↑ АОА, ↑ ДК; 2-я группа — ↓ АОА, ↑ ДК; 3-я группа — ↑ АОА, ↓ ДК; 4-я группа — ↓ АОА, ↓ ДК

с наиболее интенсивным течением процессов перекисидации, о чем свидетельствуют повышенные концентрации субстратов окисления (сопряженные ДС), промежуточных продуктов (КД, СТ). Действительно, у таких пациентов происходит интенсивное накопление первичных и промежуточных продуктов. Так, содержание КД и СТ составило  $0,58 \pm 0,07$  по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) —  $> 150$  %. При этом уровень конечного продукта ПОЛ не отличался от контрольных величин.

В 3-й подгруппе регистрировались высокий уровень АОА и низкое содержание первичных продуктов, происходило более интенсивное окисление субстратов с сопряженными ДС до конечных продуктов ПОЛ — МДА. Содержание промежуточных продуктов КД и СТ было невысоким —  $0,85 \pm 0,22$ , что является статистически достоверным относительно контрольной группы контроля ( $p < 0,05$ ). Концентрация МДА составила  $0,92 \pm 0,17$ , что также

Таблица 2  
Корреляционные связи в контрольной и основной группах

Показатель	Контрольная группа		1-я подгруппа		2-я подгруппа		3-я подгруппа		4-я подгруппа	
	r+	r–	r+	r–	r+	r–	r+	r–	r+	r–
Е-ДС	–	0,56	–	–	0,62	–	–	–	–	–
Ret-ДС	–	–	–	–	0,77	–	–	0,74	–	–
Ret-KOC	–	–	–	–	–	–	0,80	–	–	–
GSH-ДС	–	–	–	–	–	–	–	0,79	–	–
GSH-GSSG	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,61
GSH-МДА	–	–	–	–	–	–	–	–	0,54	–
GSH-KOC	0,56	–	–	–	–	–	–	–	–	0,61
GSSG-ДК	–	0,65	0,79	–	–	–	–	–	–	–
GSSG-СОД	–	0,74	–	–	0,66	–	–	–	–	–
GSSG-АОА	0,62	–	–	–	–	–	–	–	–	–
GSSG-КДСТ	–	–	–	–	–	0,63	–	–	–	–
СОД-АОА	–	0,72	–	–	–	–	–	–	–	–
АОА-ДК	–	–	0,88	–	–	–	–	–	–	–
АОА-МДА	–	–	–	–	–	0,56	–	–	–	–
АОА-KOC	–	–	–	–	0,78	–	–	–	–	–
ДС-ДК	0,64	–	0,81	–	0,73	–	–	–	–	–
ДС-КДСТ	–	–	–	–	–	–	–	–	0,58	–
КДСТ-ДК	–	–	–	–	–	–	0,73	–	–	–
МДА-KOC	–	–	–	0,92	–	0,81	0,66	–	–	0,66

Примечание: Е – витамин Е, Ret – ретинол, GSH – восстановленный глутатион, GSSG – окисленный глутатион, КДСТ – кетодиены и сопряженные триены.

статистически значимо. Эти результаты позволяют предположить, что, несмотря на высокие значения общей АОА крови, в целом в системе АОЗ снижается уровень молекулярных антиоксидантов и активность антиокислительных ферментов.

Во 2-ю и 4-ю подгруппы вошли пациенты с низким уровнем общей АОА крови. В 4-й подгруппе, в отличие от других, происходила гиперактивация ПОЛ. При этом накопление МДА было максимальным —  $1,12 \pm 0,12$ , или 75 % по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

В 4-й подгруппе зарегистрированы 5 корреляционных зависимостей, одна из которых обнаруживала сходство с предыдущими группами — МДА-КОС ( $r = -0,66$ ) (табл. 2). Можно предположить, что на данном этапе заболевания организм находится на пределе своих функциональных возможностей: это подтверждается связями GSH с GSSG ( $r = -0,61$ ), с МДА ( $r = 0,54$ ) и КОС ( $r = -0,61$ ). АОЗ не срабатывает, что проявляется накоплением МДА, а также взаимосвязью КД и СТ ( $r = 0,58$ ).

Усиление ПОЛ как при высоком, так и при низком уровне общей АОА свидетельствует о развитии окислительного стресса при синдроме обструктивного апноэ сна. Для сравнения степени окислительного стресса в различных подгруппах пациентов с СОА / ГС был рассчитан КОС, который в контрольной группе был условно принят за 1. Это позволило нам оценить уровень окислительного стресса. Следовательно, если КОС  $> 1$ , то в системе ПОЛ-АОЗ преобладают проантиоксидантные факторы, при КОС  $< 1$  антиоксидантные факторы в системе наиболее активны. В данном исследовании рассчитанные КОС различались в зависимости от уровня общей АОА. Так, в 1-й и 3-й подгруппах уровень АОА был высоким, КОС составил  $> 1$  (1,21 и 1,27 соответственно). В подгруппах с низким уровнем общей АОА крови КОС оказался  $< 1$ , причем независимо от концентрации первичных продуктов был одинаков — 0,60 (рис. 2).

Таким образом, в 1-й и 3-й подгруппах происходила активация ПОЛ, однако АОА ограничивала эту реакцию, препятствуя продолжению и разветвлению цепей ПОЛ, удерживая про- и антиоксидантное равновесие. Лишь после того, как буферная мощность

защитных систем была исчерпана (как во 2-й и 4-й подгруппах, где значения показателей, отражающие АОА, были ниже, чем значения активных окисленных продуктов ПОЛ), нарушались адаптационные механизмы и развивался тяжелый патологический процесс.

## Заключение

Исследование системы ПОЛ-АОЗ у пациентов с СОА / ГС позволило выявить особенности некоторых метаболических реакций, которые могут отражать развитие адаптационно-компенсаторных процессов. В ходе ПСГ- и биохимических исследований обнаружено, что у пациентов с СПР ВДП повышаются общая АОА и ДК, что можно трактовать, согласно теории Ф.З.Меерсона [15], как начальную стресс-реакцию или же срочную (аварийную) адаптацию. Легкая степень СОА / ГС, характеризующаяся снижением общей АОА и увеличением концентрации первичных продуктов ПОЛ, отражает развитие адаптивно-компенсаторных процессов и определяется как переходный этап между срочной и долговременной адаптацией. С усилением гипоксического воздействия на организм, что происходит при средней тяжести СОА / ГС, формируется долговременная адаптация к хроническому воздействию гипоксии. Снижение показателей общей АОА на фоне падения уровня продуктов ПОЛ при тяжелой степени заболевания свидетельствует об истощении функциональных резервов, т. е. о развитии процесса дезадаптации. Результаты исследования позволяют патогенетически обосновать использование антиоксидантной терапии в комплексном специфическом лечении СОА / ГС в период переходной адаптации, т. е. при его легкой степени, что позволит мобилизовать процессы АОА и предотвратить дальнейшее утяжеление патологического процесса.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности дополнительной диагностики и прогнозирования развития гипоксических состояний при СОА / ГС.

Нарушение регуляции дыхания во время сна, вызывая фрагментацию и нарушение гомеостаза сна, приводит к нарушению интегративной деятельности мозга и дисбалансу в системе ПОЛ-АОЗ.

Разнонаправленность изменений ПОЛ-АОЗ отражает развитие адаптационных и дезадаптационных процессов у пациентов с различной степенью тяжести СОА / ГС.

## Литература

1. Stradling J.R. Handbook of sleep-related breathing disorders. Oxford: University Press; 1993. 65–81.
2. Sleep disorders atlas task force of american sleep disorders association. Sleep 1992; 15 (2): 173–184.
3. Гипоксия: механизмы адаптация, коррекция: Материалы Четвертой Российской конф. 12–14 окт. 2005 г. М.; 2005.
4. Воронин И.М., Белов А.М. Патофизиология кардиоваскулярных расстройств при обструктивных нарушениях дыхания во время сна. Клини. мед. 2000; 12: 9–14.

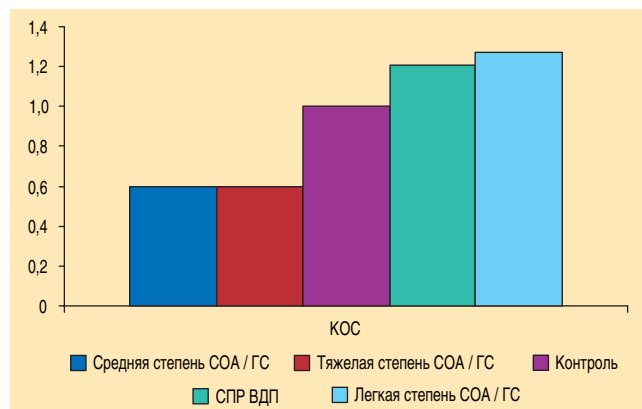


Рис. 2. КОС у пациентов с различной степенью нарушения дыхания в течение сна

5. Воронин И.М. Кардиоваскулярные последствия обструктивных нарушений дыхания во время сна. Тамбов: ТГУ им. Державина; 2001. 78–79.
6. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Учеб. пособие. М.: Медицина; 2005.
7. Васильева Е.М., Баканов М.И., Поддубная А.Е и др. Перекисное окисление липидов при неврологической патологии у детей. Клинико-лаб. диагн. 2005; 2: 8–12.
8. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза. Кардиология 2004; 2: 72–81.
9. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания. Пульмонология 2006; 5: 122–126.
10. Wali S.O., Bahammam A.S., Massaeli H. et al. Susceptibility of LDL to oxidative stress in obstructive sleep apnea. Sleep 1998; 21 (3): 290–296.
11. Ан Г.В., Пальман А.Д., Даниляк И.Г. и др. Синдром обструктивного апноэ во сне: особенности свободно-радикальных процессов. Вестн. новых мед. технол. 2000; 7 (1): 67.
12. Rechtschaffen A., Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda: National Institutes of Health; 1968.
13. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб. дело 1983; 3: 33–36.
14. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов. Лаб. дело 1988; 5: 59–62.
15. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресслимитирующие системы организма. В кн.: Физиология адаптационных процессов: Руководство по физиологии. М.: Наука; 1986. 521.

#### Информация об авторах

Мадаева Ирина Михайловна – руководитель сомнологического центра ГУ "Научный центр медицинской экологии ВШНЦ СО РАМН"; тел.: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Петрова Вера Александровна – старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ГУ "Научный центр медицинской экологии ВШНЦ СО РАМН"; тел.: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Колесникова Любовь Ильинична – член-корр. РАМН, директор ГУ "Научный центр медицинской экологии ВШНЦ СО РАМН"; тел.: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Шевырталова Ольга Николаевна – аспирантка ГУ "Научный центр медицинской экологии ВШНЦ СО РАМН"; +7 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Поступила 23.04.08

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.24-008.444-07:616.153.915-077