

Липидный статус и окислительный стресс при синдроме обструктивного апноэ сна у женщин в менопаузе

Л.И. Колесникова, Н.В. Семенова, Е.В. Осипова, И.М. Мадаева

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить состояние липидного обмена и системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОЗ) у женщин с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) в пери- и постменопаузальном периоде.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 37 женщин перименопаузального и 43 женщины постменопаузального периода в соответствии с критериями включения. Диагноз СОАС поставлен на основании клинической картины и результатов полисомнографического мониторинга. В перименопаузе основную группу составили 18 женщин, в постменопаузе – 17 женщин. Все группы сравнения сопоставимы по возрасту и индексу массы тела. В работе использованы также спектрофотометрические методы исследования параметров липидного обмена и системы «ПОЛ–АОЗ». При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали непараметрические критерии.

Результаты и обсуждение. Изменения липидного профиля у женщин с СОАС в перименопаузе заключаются в повышении содержания в сыворотке крови общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), в постменопаузе – ОХС, триглицеридов, ХС ЛПНП, ХС липопротеидов очень низкой плотности при снижении содержания ХС липопротеидов высокой плотности по сравнению с соответствующим контролем. Система «ПОЛ–АОЗ» у пациенток с СОАС характеризуется в перименопаузе повышенным содержанием кетодиенов и сопряженных триенов, а в постменопаузе – ТБК-АП при снижении уровня общей антиокислительной активности сыворотки крови (АОА) по сравнению с контрольными показателями. У пациенток с СОАС в постменопаузе выше содержание субстратов ПОЛ и диеновых конъюгатов при меньшем содержании α -токоферола и более низком уровне общей АОА по сравнению с пациентками перименопаузального периода. Интегральный показатель оценки окислительного стресса свидетельствует о дисбалансе в системе «ПОЛ–АОЗ» у женщин климактерического периода с СОАС.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о развитии дислипидотеидемии и окислительного стресса у пациенток с СОАС, наиболее выраженных в постменопаузальном периоде в связи с утяжелением патологического состояния.

Ключевые слова: окислительный стресс, синдром обструктивного апноэ, перименопауза, постменопауза.

Для цитирования: Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Осипова Е.В., Мадаева И.М. Липидный статус и окислительный стресс при синдроме обструктивного апноэ сна у женщин в менопаузе. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 48–53. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000050

Lipid status and oxidative stress in menopausal women with obstructive apnea syndrome

L.I. Kolesnikova, N.V. Semenova, E.V. Osipova, I.M. Madaeva

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk Russia

Aim: to assess lipid profile, lipid peroxidation and antioxidant system parameters in peri- and postmenopausal women with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

Materials and methods. 37 perimenopausal women and 43 postmenopausal ones were examined. OSAS diagnosis was made on the basis of the clinical picture and the polysomnography results. In perimenopause, the main group consisted of 18 women, in postmenopausal women – 17. All comparison groups are comparable by age and body mass index. Lipid profile, lipid peroxidation and antioxidant system parameters by spectrophotometric methods were determined. Non-parametric criteria were used to analyze the group differences for the independent samples.

Results and discussion. The increase of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were observed in perimenopausal women with OSAS as compared to control. The increase of TC, triacylglycerol (TG), LDL-C, very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) levels and decrease of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-D) level were found in postmenopausal women with OSAS as compared to control. Accumulation of ketodienes and conjugated trienes in perimenopausal women with OSAS and thiobarbituric acid reactants with a decrease of total antioxidant activity of blood serum in postmenopausal women with OSAS as compared to control was observed. Moreover, postmenopausal women with OSAS have a higher lipid peroxidation substrates and diene conjugates levels with a lower α -tocopherol level and total antioxidant activity compared with perimenopausal patients. The integral indicator of oxidative stress assessment indicates an imbalance in the lipid peroxidation and antioxidant system in menopausal women with OSAS.

Conclusion. The results obtained indicate a violation of lipid metabolism and the development of oxidative stress in patients with OSAS. This is most pronounced in the postmenopause due to the aggravation of the pathological condition.

Keywords: oxidative stress, obstructive apnea syndrome, perimenopause, postmenopause.

For citation: Kolesnikova L.I., Semenova N.V., Osipova E.V., Madaeva I.M. Lipid status and oxidative stress in menopausal women with obstructive apnea syndrome. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (10): 48–53. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000050

АОА – антиокислительная активность сыворотки крови

ДК – диеновые конъюгаты

ИАГ – индекс апноэ/типопноэ

ИМТ – индекс массы тела

КА – коэффициент атерогенности

КГ – контрольная группа

КД – кетодиены

КОС – коэффициент окислительного стресса

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

ОГ – основная группа

ОХС – общий холестерин

ПОЛ–АОЗ – система «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита»

ПСГ – полисомнография

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

СОД – супероксиддисмутаза

СТ – сопряженные триены

ТБК – тиобарбитуровая кислота
 ТБК-АП – ТБК-активные продукты
 ТГ – триглицериды
 УЗ – ультразвуковой

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 GSH – восстановленный глутатион
 GSSG – окисленный глутатион

Введение

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), распространенность которого варьирует в широких пределах — от 14,7 до 36,5% — и зависит от пола и национальности, представляет собой состояние, для которого характерны повторные эпизоды полной (апноэ) или частичной (гипопноэ) обструкции верхних дыхательных путей во время сна [1]. Женщины страдают СОАС в 2–8 раз реже, чем мужчины, однако с наступлением менопаузы риск развития данного патологического состояния у них возрастает [2, 3]. К настоящему времени выявлена взаимосвязь СОАС не только с дневной сонливостью [4], снижающей работоспособность и приводящей к дорожно-транспортным происшествиям, но и ночным энурезом [5], инсомнией [6], сердечно-сосудистыми заболеваниями [7, 8], метаболическим синдромом [9], риск развития которых возрастает с наступлением менопаузы, что способствует утяжелению нарушений соматического здоровья женщины. Возникающая при СОАС гипоксия, являясь стрессором, вызывает изменения свободнорадикального гомеостаза и может быть причиной развития окислительного стресса [10–15], участвующего в патогенезе многих патологических процессов [16–19]. Однако ряд исследований демонстрируют достаточно противоречивые данные об отсутствии ассоциации окислительного стресса и СОАС, основываясь на определении малого количества показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОЗ) [20–22], что не отражает истинную характеристику процессов липопероксидации и оставляет спорным вопрос о взаимосвязи окислительного стресса с данным патологическим состоянием. Принимая во внимание неоднозначные результаты исследований по ассоциации окислительного стресса с СОАС, изучение липидного обмена и процессов липопероксидации при СОАС у женщин в различных фазах климактерического периода представляется актуальным и своевременным, так как разработка последующих рекомендаций профилактических и лечебных мероприятий позволит улучшить качество жизни пациенток с климактерическим синдромом.

Материалы и методы

Обследовано 37 женщин перименопаузального периода и 43 женщины постменопаузального периода. Критериями включения женщин в группу перименопаузы явились: возраст 45–55 лет; уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) >20 мЕд/мл; изменение ритма менструаций по типу олигоменореи или отсутствие менструальной функции в течение 12 мес; ультразвуковые (УЗ-) критерии (несоответствие структуры и толщины эндометрия, соответствующего 1-й и 2-й фазам менструального цикла, истощение фолликулярного аппарата яичников). Критериями включения женщин в группу постменопаузы явились: возраст

56–60 лет; уровень ФСГ >20 мЕд/мл, индекс лютеинизирующий гормон (ЛГ) / ФСГ <1; отсутствие менструальной функции >24 мес; УЗ-критерии (тонкий нефункциональный эндометрий, М-эхо ≤0,5 см, отсутствие фолликулярного аппарата яичников).

Диагностические критерии СОАС в виде характерных жалоб на неосвежающий сон, дневную сонливость, чувство усталости и разбитости в течение дня, пробуждения с ощущением задержки дыхания, нехватки воздуха или удушья, постоянный храп и/или остановки дыхания во время сна со слов окружающих [23] позволили оценить высокую претестовую вероятность СОАС. Для уточнения диагноза в соответствии с дизайном исследования проведен полисомнографический мониторинг (ПСГ) в специализированной лаборатории сна с использованием системы GRASS-TELE-FACTOR Twin PSG (Comet, США) с усилителем As 40 с интегрированным модулем для сна SPM-1 (Comet, США) по стандартной методике. Расширенное ПСГ-исследование включало запись электроэнцефалограммы в 4 стандартных отведениях с наложением референтных электродов на соседивидные отростки (O1/A2, O2/A1, C3/A2, C4/A1); движения глазных яблок правого и левого глаза (электроокулограмма); электромиограмма с подбородочных и передних большеберцовых мышц; электрокардиограмма в одном стандартном отведении; одновременно производили регистрацию ороназального воздушного потока дыхания с помощью термопары, генерирующей электрический сигнал в ответ на колебания температуры воздуха при дыхании; грудного и брюшного дыхательных усилий посредством пьезокристаллических датчиков, генерирующих электрический сигнал в ответ на растяжение эластичного фиксирующего пояса; определение степени насыщения крови кислородом (пульсоксиметрию) посредством наложения специального датчика на указательный палец пациентки. Также накладывались датчики для регистрации эпизодов храпа и положения тела пациентки во время сна. Диагноз апноэ, степень тяжести определяли в соответствии с рекомендациями по классификации нарушений сна [24].

По результатам ПСГ-мониторинга группы разделены на основные (ОГ) и контрольные (КГ). В перименопаузе основную группу составили 18 женщин: средний возраст – 50,61±3,14 года, индекс массы тела (ИМТ) 31,72±5,59 кг/м², с индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) – 10,93±1,28 против 1,006±0,19 в КГ, которую составили 19 женщин, средний возраст – 49,08±2,84 года, ИМТ 27,18±4,58 кг/м². В постменопаузе ОГ составили 17 женщин (средний возраст – 58,82±2,21 года, ИМТ 33,81±6,41 кг/м², ИАГ – 19,42±4,8) и 26 женщин, которые составили КГ (средний возраст – 57,16±1,12 года, ИМТ 27,96±3,57 кг/м² и ИАГ 2,006±0,19).

Критерии исключения пациенток из исследования: применение базисной заместительной гормональной терапии; обострение хронических заболеваний и острые заболевания; хирургическая менопауза.

В качестве материала для исследования липидного профиля использовали сыворотку крови. Забор крови

Сведения об авторах:

Колесникова Любовь Ильинична – д.м.н., проф., академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»; ORCID: 0000-0003-3354-2992

Осипова Елена Владимировна – д.б.н., проф., в.н.с. лаб. патофизиологии; ORCID: 0000-0003-4611-6300

Мадаева Ирина Михайловна – д.м.н., руководитель сомнологического центра; ORCID: 0000-0003-3423-7260

Контактная информация:

Семенова Наталья Викторовна – к.б.н., с.н.с. лаб. патофизиологии; тел.: +7(3952)20-76-36; e-mail: natkor_84@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6512-1335

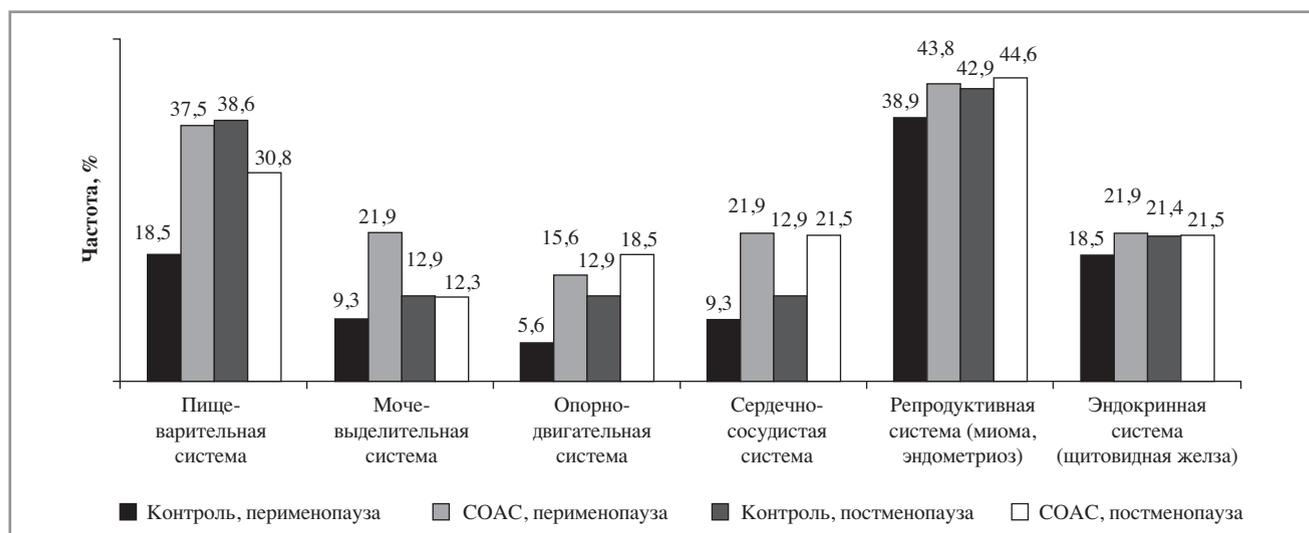


Рис. 1. Структура выявленных заболеваний у обследуемых женщин.

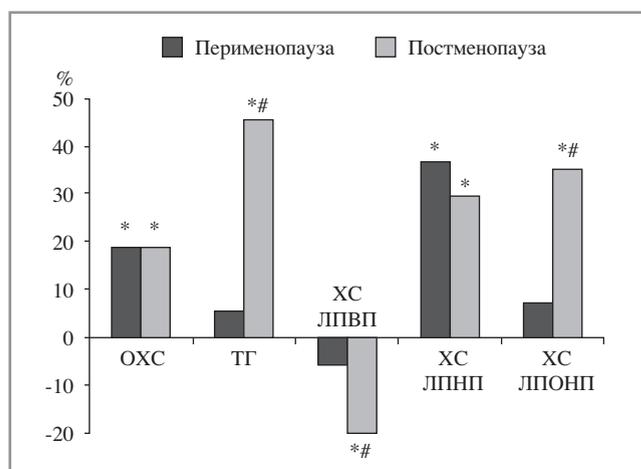


Рис. 2. Относительные величины показателей липидного обмена у женщин климактерического периода с СОАС (0% – контроль).

* – статистически значимые различия с соответствующим контролем; # – статистически значимые различия между фазами климактерия (при наличии различий не менее двух из трех критериев – U-Test, W-W-test и K-S-test).

проводили из локтевой вены, натощак, с 8 до 9 часов утра в соответствии с общепринятыми требованиями. На биохимическом анализаторе BTS-330 (BioSystems, Испания) ферментативным методом определяли содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС, ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП, ммоль/л) и триглицеридов (ТГ, ммоль/л) с использованием коммерческих наборов (Bio Systems, Испания). В работе использованы следующие методы расчета:

$$\begin{aligned} \text{ХС ЛПОНП} &= \text{ТГ}/2,2; \\ \text{ХС ЛПНП} &= \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ХС ЛПОНП}); \\ \text{КА} &= (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}, \end{aligned}$$

где ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, КА – коэффициент атерогенности.

Интенсивность ПОЛ и АОЗ оценивали по содержанию их отдельных компонентов в сыворотке крови и гемолизате

по стандартным методикам [25]. Спектрофотометрическими методами определяли содержание субстратов и продуктов ПОЛ – соединений с сопряженными двойными связями (Дв. Св.), диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД) и сопряженных триенов (КД-СТ), ТБК-активных продуктов (ТБК-АП). Об активности системы АОЗ судили по уровню общей антиокислительной активности сыворотки крови (АОА), а также содержанию альфа-токоферола и ретинола, восстановленного и окисленного глутатионов (GSH и GSSG), активности супероксиддисмутазы (СОД). Измерения проводили на спектрофлуорофотометре (Shimadzu RF-1501, Япония).

Коэффициент окислительного стресса (КОС) рассчитывался по следующей формуле, где все показатели разделены на две группы (в одну вошли прооксиданты, а в другой – показатели, характеризующие систему АОЗ) [23]:

$$\begin{aligned} \text{КОС} &= \frac{(\text{Дв. Св.}_i / \text{Дв. Св.}_n) \times (\text{ДК}_i / \text{ДК}_n) \times (\text{КД-СТ}_i / \text{КД-СТ}_n)}{(\text{СОД}_i / \text{СОД}_n) \times (\text{GSH}_i / \text{GSH}_n) \times (\text{ретинол}_i / \text{ретинол}_n)} \times \\ &\times \frac{(\text{ТБК-АП}_i / \text{ТБК-АП}_n)}{(\alpha\text{-токоферол}_i / \alpha\text{-токоферол}_n)}, \end{aligned}$$

где i – показатели обследуемого пациента, n – среднегрупповые показатели контрольной группы.

Значение КОС >1 рассматривается как нарастание степени окислительного стресса.

Полученные данные обрабатывали в программе Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали критерии Манна-Уитни (U-Test), критерий серий Вальда-Вольфовица (W-W-test) и тест Колмогорова-Смирнова для двух выборок (K-S-test). Критический уровень значимости принимался за 5% (0,05). Данные представлены в виде среднего (M) ± стандартное отклонение (SD); медианы (Me) [25-го и 75-го перцентилей].

Исследование выполнено с информированного согласия пациенток и соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008).

Результаты

При анализе медицинской документации изучен спектр соматических заболеваний у женщин обследуемых групп (рис. 1).

Таблица 1. Параметры дыхания и показатели сатурации крови кислородом у женщин в различных фазах климактерического периода, полученные при ПСГ-исследовании

| Показатели | Перименопауза | | Постменопауза | | Критерий значимости различий |
|----------------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|-------------------------------------|
| | контроль (n=19) | СОАС (n=18) | контроль (n=26) | СОАС (n=17) | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| ИАГ, событий в час | 1,006±0,19 | 10,93±1,28 | 2,006±0,19 | 15,42±4,8 | p_{1-2} p_{3-4} p_{2-4} |
| SaO ₂ , % | 98,1±0,67 | 92,82±3,24 | 98,1±0,67 | 89,78±2,23 | p_{1-2} p_{3-4} |

Примечание. Здесь и в табл. 2: p – статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее двух из трех критериев – U-Test, W-W-test и K-S-test).

Таблица 2. Содержание субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ в сыворотке крови женщин климактерического периода в зависимости от наличия СОАС

| Показатель | Перименопауза | | Постменопауза | | Критерий значимости различий |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| | контроль (n=19) | СОАС (n=18) | контроль (n=26) | СОАС (n=17) | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Субстраты с сопряженными Дв. Св., усл.ед. | 1,87±0,60 1,82 [1,54; 2,22] | 1,73±0,47 1,63 [1,33; 2,14] | 2,16±0,85 2,06 [1,72; 2,66] | 2,41±0,89 2,52 [1,88; 2,86] | p_{2-4} |
| ДК, мкмоль/л | 1,10±0,35 1,14 [0,92; 1,40] | 0,95±0,60 0,88 [0,46; 1,44] | 1,23±0,70 1,11 [0,66; 1,88] | 1,39±0,81 1,34 [0,66; 1,74] | p_{2-4} |
| КД-СТ, усл. ед. | 0,26±0,12 0,26 [0,16; 0,30] | 0,51±0,20 0,48 [0,36; 0,65] | 0,52±0,32 0,46 [0,34; 0,60] | 0,42±0,23 0,40 [0,24; 0,54] | p_{1-2} p_{1-3} |
| ТБК-АП, мкмоль/л | 1,14±0,52 1,00 [0,67; 1,48] | 1,12±0,32 1,11 [0,84; 1,33] | 0,89±0,28 0,87 [0,67; 1,12] | 1,13±0,45 0,92 [0,77; 1,61] | p_{3-4} p_{1-3} |
| Общая АОА, усл. ед. | 15,89±7,99 12,42 [10,42; 21,56] | 14,58±2,32 14,63 [13,48; 15,18] | 14,29±5,98 12,26 [9,94; 17,65] | 11,47±5,62 11,07 [7,07; 13,76] | p_{3-4} p_{2-4} |
| СОД, усл. ед. | 1,66±0,10 1,68 [1,62; 1,76] | 1,71±0,11 1,72 [1,64; 1,79] | 1,64±0,08 1,62 [1,59; 1,74] | 1,70±0,14 1,71 [1,60; 1,82] | – |
| GSH, ммоль/л | 2,67±0,53 2,61 [2,36; 3,16] | 2,68±0,37 2,69 [2,50; 2,89] | 2,46±0,45 2,37 [2,22; 2,56] | 2,51±0,48 2,54 [2,09; 2,72] | – |
| GSSG, ммоль/л | 2,17±0,60 2,11 [1,64; 2,62] | 1,85±0,53 1,77 [1,33; 2,36] | 1,87±0,35 1,84 [1,64; 2,02] | 1,90±0,50 1,74 [1,60; 2,14] | p_{1-3} |
| α-Токоферол, мкмоль/л | 8,71±2,56 9,01 [6,46; 9,95] | 8,14±2,43 8,26 [5,88; 10,64] | 6,35±1,42 5,94 [5,32; 7,33] | 6,68±1,55 6,81 [5,51; 7,04] | p_{1-3} p_{2-4} |
| Ретинол, мкмоль/л | 0,73±0,19 0,67 [0,61; 0,86] | 0,67±0,23 0,60 [0,52; 0,79] | 0,64±0,18 0,63 [0,49; 0,77] | 0,68±0,19 0,73 [0,55; 0,79] | p_{1-3} |

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$ и Me [25-й; 75-й перцентили].

В группе женщин в перименопаузальном возрасте наиболее часто выявлены заболевания репродуктивной системы, а при СОАС – и заболевания пищеварительной системы. У женщин в постменопаузальном периоде, как в контроле, так и в группе с СОАС, чаще встречались заболевания пищеварительной и репродуктивной системы.

Статистически значимых различий между основными и контрольными группами в отношении сердечно-сосудистых заболеваний не выявлено, однако отмечена тенденция к их большей частоте при СОАС.

Как мы видим из табл. 1, жалобы на нарушения дыхания во время сна подтверждены инструментальными методами.

Так, показатели дыхания и сатурации крови кислородом позволяют оценить данные нарушения в перименопаузальном периоде как СОАС легкой степени, а в постменопаузе – как СОАС средней степени тяжести.

Результаты исследования состояния липидного обмена у пациенток с СОАС представлены на рис. 2.

В перименопаузе у пациенток с СОАС по сравнению с контрольной группой выше содержание в сыворотке крови ОХС – в 1,19 раза ($p < 0,05$), а также ХС ЛПНП – в 1,37 раза ($p < 0,05$). КА выше в 1,41 раза ($p < 0,05$).

В постменопаузе пациентки с СОАС имеют более выраженные изменения липидного профиля, заключающиеся

в большем содержании в сыворотке крови ОХС – в 1,19 раза ($p < 0,05$), ТГ – в 1,46 раза ($p < 0,05$), ХС ЛПНП – в 1,30 раза ($p < 0,05$), ХС ЛПОНП – в 1,35 раза ($p < 0,05$), а также меньшем содержании ХС ЛПВП в 1,27 раза ($p < 0,05$). КА выше в 1,54 раза ($p < 0,05$).

При сравнении показателей липидного спектра при СОАС в зависимости от фазы климактерия выявлено более высокое содержание ТГ в 1,66 раза ($p < 0,05$) и ХС ЛПОНП в 1,53 раза ($p < 0,05$), а также меньшее содержание ХС ЛПВП в 1,30 раза ($p < 0,05$) в постменопаузе по сравнению с перименопаузальным периодом.

Далее рассмотрены параметры системы «ПОЛ-АОЗ» в каждой фазе климактерия в зависимости от наличия у пациенток СОАС (табл. 2).

У женщин с СОАС в перименопаузе повышено содержание КД-СТ в 1,96 раза ($p < 0,05$), а в постменопаузе – высокотоксичных ТБК-АП в 1,27 раза ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими контрольными группами. При оценке показателей системы АОЗ отмечено, что у пациенток с СОАС в постменопаузе снижен уровень общей АОА сыворотки крови в 1,25 раза ($p < 0,05$).

При сравнении показателей системы «ПОЛ-АОЗ» при СОАС в зависимости от фазы климактерического периода выявлено более высокое содержание субстратного обеспечения ПОЛ – в 1,39 раза ($p < 0,05$) и ДК – в 1,46 раза ($p < 0,05$), а также меньшее содержание α -токоферола – в 1,22 раза ($p < 0,05$) и более низкий уровень общей АОА – в 1,27 раза ($p < 0,05$) в постменопаузе по сравнению с перименопаузой.

Значения КОС у женщин в исследуемых группах (в перименопаузе – 2,1; в постменопаузе – 2,6) указывают на интенсификацию липоперекисных процессов при пониженной эффективности системы АОЗ, что, в свою очередь, свидетельствует о развитии окислительного стресса у менопаузальных женщин с СОАС.

Обсуждение

Полученные нами результаты вполне согласуются с утверждением о возрастании частоты клинических симптомов и тяжести СОАС по мере прогрессирования менопаузы, что связано прежде всего с нарастающим дефицитом половых стероидов в женском организме. Так, снижение уровня дыхательного аналептика прогестерона при наступлении менопаузы приводит к нарушению синхронной работы мышц, участвующих в акте дыхания, и мышц глотки, что в свою очередь приводит к возникновению обструкции верхних дыхательных путей [24]. Дефицит эстрогенов, влияя на липидный обмен, может приводить к развитию ожирения, распространенность которого возрастает по мере прогрессирования климактерия и которое является одним из важных факторов развития СОАС [25]. Накопление подкожного жира в области грудной клетки и шеи значительно повышает риск коллапса верхних дыхательных путей [26]. Полученные в данном исследовании результаты демонстрируют развитие гиперлипидемии у пациенток с СОАС, наиболее выраженной в постменопаузе, где степень тяжести СОАС выше по сравнению с перименопаузальным периодом.

Ранее показано влияние дефицита эстрогенов на распределение жировой ткани с увеличением доли абдоминального жира у женщин в постменопаузе, что обуславливает высокую распространенность СОАС в климактерии при ожирении, составляющую 47–68% [27]. При этом результаты, полученные в ходе проведения клинических исследований по применению заместительной гормональной терапии у женщин с СОАС, довольно противоречивы [28, 29], что оставляет открытым вопрос о роли женских половых гормонов в развитии данной патологии.

Согласно результатам, полученным различными исследователями, а также нашим собственным данным, СОАС сопровождается развитием окислительного стресса. При нарушенном дыхании во сне показано повышенное содержание свободных радикалов в лейкоцитах [11], плазме, моче и конденсате выдыхаемого воздуха [12], интенсификация процессов липопероксидации [12, 13, 15], окисление ДНК [14]. Однако некоторыми исследованиями не продемонстрировано развитие окислительного стресса при СОАС [20–22]. М. Simiakakis и соавт. (2012) в своем исследовании выявили, что ожирение и курение оказывают большее влияние на развитие окислительного стресса, чем гипоксия при СОАС, роль которой заключается в усилении уже существующего окислительного стресса [30]. Наравне с этим показана сниженная антиоксидантная активность при СОАС без влияния ожирения и курения, что, возможно, связано с дисрегуляцией генов, участвующих в модуляции активных форм кислорода или ферментативных антиоксидантов. Понижение общей активности системы АОЗ при СОАС также продемонстрировано в ряде исследований [12, 31], однако не выявлено изменений в активности СОД [21] и глутатионпероксидазы [31]. Следует отметить, что эти изменения со стороны изучаемых биохимических профилей получены при СОАС у мужчин. Результаты нашего исследования демонстрируют схожую тенденцию к интенсификации процессов ПОЛ-АОЗ с последующим развитием окислительного стресса по мере утяжеления процесса. Более того, показано, что интенсивность окислительного стресса при СОАС коррелирует со степенью тяжести патологии. Так, при легкой степени СОАС у женщин в перименопаузальном периоде наблюдается баланс между прооксидантным и антиоксидантным звеньями системы «ПОЛ-АОЗ». Переход в следующую фазу климактерического периода – постменопаузу – демонстрирует последующее истощение адаптивно-компенсаторных механизмов системы при нарастании степени тяжести и длительности клинических проявлений [32, 33], что вполне согласуется с полученными результатами данного исследования.

Анализ полученных результатов позволяет оценить данные состояния также и с позиции современной *anti-age* медицины. Так, определение роли нарушений сна в формировании патологического течения возраст-зависимых гормонодефицитных состояний и функционирование метаболической системы в условиях напряжения и/или ослабления системных механизмов позволит разработать профилактические и лечебные рекомендации *anti-age* медицины.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Полуэктов М.Г., редактор. Сомнология и медицина сна: Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. М.: Медфорум, 2016 [Poluektov MG, ed. Sleep Somnology and Medicine: National guidelance in memory of A.M. Wayne and Ya.I. Levin. Moscow: Medforum, 2016 (In Russ.).]
2. Мадаева И.М., Бердина О.Н., Семенова Н.В., Гребенкина Л.А., Мадаев В.В., Колесникова Л.И. Гендерные особенности структурной организации сна при синдроме апноэ. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):71-7 [Madaeva IM, Berdina ON, Semenova NV, Grebenkina LA, Madaev VV, Kolesnikova LI. Gender characteristics of the

- structural organization of sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Therapeutic archive*. 2016;88(9):71-7 (In Russ.]. doi: 10.17116/terarkh201688971-77
3. Baker FC, de Zambotti M, Colrain IM, Bei B. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:73-95. doi: 10.2147/NSS.S125807
 4. Vernet C, Redolfi S, Attali V, Konofal E, Brion A, Frija-Orvoen E, Potier M, Similowski T, Arnulf I. Residual sleepiness in obstructive sleep apnoea: phenotype and related symptoms. *Eur Respir J*. 2011;38:98-105. doi: 10.1183/09031936.00040410
 5. Koo P, McCool FD, Hale L, Stone K, Eaton CB. Association of obstructive sleep apnea risk factors with nocturnal enuresis in postmenopausal women. *Menopause*. 2016;23(2):175-82. doi: 10.1097/GME.0000000000000517
 6. Subramanian S, Guntupalli B, Murugan T, Popparaju S, Chanamolou S, Casturi L, Surani S. Gender and ethnic differences in prevalence of self-reported insomnia among patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breathing*. 2011;15:711-5. doi: 10.1007/s11325-010-0426-4
 7. Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые события. *Consilium Medicum*. 2016;18(1):83-7 [Litvin AYU, Mikhailova OO, Elfimova EM, Chazova IE. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular events. *Consilium Medicum*. 2016;18(1):83-7 (In Russ.)].
 8. Berdina O, Madaeva I, Rychkova L, Bugun O, Kolesnikova L. Obstructive sleep apnea as predictor of cardiovascular risk factors in male adolescents with essential hypertension. *Sleep Med*. 2017;40(1):31. doi: 10.1016/j.sleep.2017.11.085
 9. Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Галяви Р.А. Обструктивное апноэ сна и метаболический синдром. *Доктор.Ру*. 2007;4(35):5-9 [Litvin AYU, Chazova IE, Galyavi RA. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Doktor.Ru*. 2007;4(35):5-9 (In Russ.)].
 10. Passali D, Corallo G, Yaremchuk S, Longini M, Proietti F, Passali GC, Bellussi L. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(6):420-5. doi: 10.14639/0392-100X-895
 11. Eisele H-J, Markart P, Schulz R. Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. *Oxidat Med Cell Longevity*. 2015;Article ID 608438, 9 p. doi: 10.1155/2015/608438
 12. Wysocka E, Cofta S, Cymerys M, Gozdzik J, Torlinski L, Batura-Gabryel H. The impact of the sleep apnea syndrome on oxidant-antioxidant balance in the blood of overweight and obese patients. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59(6):761-9.
 13. Baysal E, Taysi S, Aksoy N, Uyar M, Çelenk F, Karatas ZA, Tarakcioglu M, Biling H, Mumbuç S, Kanlikama M. Serum paraoxonase, arylesterase activity and oxidative status in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16:770-4.
 14. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2005;127(5):1674-9. doi: 10.1378/chest.127.5.1674
 15. Kolesnikova L, Madaeva I, Semenova N, Vlasov B, Grebenkina L, Darenskaya M, Dolgikh M. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull Exper Biol Med*. 2013;154(6):731-3. doi: 10.1007/s10517-013-2041-4
 16. Ланкин В.З., Постнов А.Ю., Родненков О.В., Коновалова Г.Г., Дорошук Н.А., Тихазе А.К., Осыева М.К., Дорошук А.Д., Хесуани Ю.Д., Чазова И.Е. Окислительный стресс как фактор риска осложнения сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременного старения при действии неблагоприятных климатических условий. *Кардиологический вестник*. 2013;VIII(1)XX:22-5 [Lankin VZ, Postnov AYU, Rodnenkov OV, Konovalova GG, Doroshuk NA, Tikhaze AK, Osyayeva MK, Doroshuk AD, Hesuani YuD, Chazova IE. Oxidative stress as a risk-factor for complications of cardiovascular disease and premature aging under the action of adverse climatic conditions. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2013;VIII(1)XX:22-5 (In Russ.)].
 17. Булатова И.А., Третьякова Ю.И., Щекотов В.В., Щекотова А.П., Улитина П.В., Кривцов А.В., Ненашева О.Ю. Полиморфизм rs1001179 гена каталазы и оксидативный стресс у больных хроническим гепатитом С и язвенным колитом. *Терапевтический архив*. 2015;87(2):49-53 [Bulatova IA, Tretyakova IuI, Shchekotov VV, Shchekotova AP, Ulitina PV, Krivtsov AV, Nenashcheva OYu. Catalase gene rs1001179 polymorphism and oxidative stress in patients with chronic hepatitis C and ulcerative colitis. *Therapeutic archive*. 2015;87(2):49-53 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587249-53
 18. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Тимофеева Е.В., Лещенко О.Я., Вантеева О.А., Рашидова М.А. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):17-21 [Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Timofeeva EV, Leshenko OYa, Vanteeva OA, Rashidova MA. Evaluation of the pro- and antioxidant status of women with HIV or coinfection. *Therapeutic archive*. 2016;88(11):17-21 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2016881117-21
 19. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Солодова Е.И., Мадаева И.М. Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):50-6 [Kolesnikova LI, Semenova NV, Solodova EI, Madaeva IM. Oxidative stress in women with insomnia in different stages of menopause. *Therapeutic archive*. 2017;89(8):50-6 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789850-56
 20. Oztürk L, Mansour B, Yüksel M, Yalçın AS, Celikoğlu F, Gökhan N. Lipid peroxidation and osmotic fragility of red blood cells in sleep apnea-patients. *Clin Chim Acta*. 2003;332(1-2):83-8.
 21. Alzogaibi MA, Bahammam AS. Lipid peroxides, superoxide dismutase and circulating IL-8 and GCP-2 in patients with severe obstructive sleep apnea: a pilot study. *Sleep Breath*. 2005;9(3):119-26.
 22. Svatikova A, Wolk R, Lerman LO, Juncos LA, Greene EL, McConnell JP, Somers VK. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2435-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehi440
 23. Kolesnikova LI, Semyonova NV, Grebenkina LA, Darenskaya MA, Suturina LV, Ghusina SV. Integral indicator of oxidative stress in human blood. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(6):715-7. doi: 10.1007/s10517-014-2649-z
 24. Kapsimalis F, Kryger M. Sleep breathing disorders in the U.S. female population. *J Women Health*. 2009;18:1211-9.
 25. Dasgupta S, Salman M, Lokesh S, Xaviour D, Saheb SY, Prasad BV, Sarkar B. Menopause versus aging: The predictor of obesity and metabolic aberrations among menopausal women of Karnataka, South India. *J Midlife Health*. 2012;3:24-30.
 26. Медведева Е.А., Коростовцева Л.С., Сазонова Ю.В., Бочкарёв М.В., Свиричев Ю.В., Конради А.О. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2018;1(153):78-82 [Medvedeva EA, Korostovceva LS, Sazonova YuV, Bochkarev MV, Sviryaev YuV, Konradi AO. Obstructive sleep apnea syndrome in congestive heart failure: cardiologist perspective. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal*. 2018;1(153):78-82 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-78-82
 27. Correa KM, Bittencourt LRA, Tufik S, Hachul H. Frequency of sleep disturbances in overweight/obese postmenopausal women. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2014;36:90-6.
 28. Manber R, Kuo TF, Cataldo N, Colrain IM. The effects of hormone replacement therapy on sleep disordered breathing in postmenopausal women: a pilot study. *Sleep*. 2003;26:163-8.
 29. Polo-Kantola P, Rauhala E, Helenius H, Erkkola R, Irjala K, Polo O. Breathing during sleep in menopause: a randomized, controlled, crossover trial with estrogen therapy. *Obstet Gynecol*. 2003;102:68-75.
 30. Simiakakis M, Kapsimalis F, Chaligiannis E, Loukides S, Sitaras N, Alchanidis M. Lack of Effect of Sleep Apnea on Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) Patients. *PLoS One*. 2012;7:Article ID e39172. doi: 10.1371/journal.pone.0039172
 31. Barcelo A, Barbe F, de la Pena M, Vila M, Perez G, Pierola J, Duran J, Agusti AG. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J*. 2006;27(4):756-60. doi: 10.1183/09031936.06.00067605
 32. Hopps E, Canino B, Calandrino V, Montana M, Presti RL, Caimi G. Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:3773-8.
 33. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В., Гребенкина Л.А., Даренская М.А. Оценка активности процессов перекисного окисления липидов у мужчин с обструктивными нарушениями дыхания во время сна в разных возрастных группах. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014;(3):26-31 [Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Grebenkina LA, Darenskaya MA. Evaluate the activity of lipid peroxidation in men with obstructive breathing disorders during sleep in different age groups. *Patologicheskaja Fiziologija i Jeksperimental'naja Terapija*. 2014;(3):26-31 (In Russ.)].

Поступила 14.05.2018