

И.М. Мадаева, Л.Ф. Шолохов, Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, О.Н. Бердина

ФОРМИРОВАНИЕ АДАПТИВНЫХ И ДИЗАДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ СИСТЕМЫ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ У МУЖЧИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДОВ С СИНДРОМОМ АПНОЭ СНА

Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН (Иркутск)

В статье приведены результаты исследования системы нейроэндокринной регуляции у подростков, юношей и мужчин 23–45 лет и 46–55 лет с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС). На модели формирования степени тяжести СОАГС в зависимости от стадии развития патологического процесса показано формирование дизадаптивных реакций нейроэндокринной системы. Разработана концептуальная схема формирования адаптивных и дизадаптивных реакций нейроэндокринной системы при СОАГС.

Ключевые слова: гормоны, синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна, адаптация, физиологическая система, патологическая система

DEVELOPMENT OF ADAPTIVE AND DYSADAPTIVE REACTIONS OF NEUROENDOCRINE REGULATORY SYSTEM IN MEN OF DIFFERENT AGES WITH SLEEP APNOE

I.M. Madaeva, L.F. Sholokhov, L.I. Kolesnikova, V.V. Dolgikh, O.N. Berdina

Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk

We present the result of research of neuroendocrine regulatory system in adolescences, youths and men of 23–45 and 46–55 with obstructive sleep apnoe-hypopnoe syndrome (OSAHS). We demonstrate formation of dysadaptive reactions of neuroendocrine system by using a model of development of different stages of OSAHS. The conceptual scheme of development of adaptive and dysadaptive neuroendocrine reactions is created for OSAHS.

Key words: hormones, obstructive sleep apnoe-hypopnoe syndrome, adaptation, dysadaptation, physiological system, pathological system

ВВЕДЕНИЕ

Согласно теории функциональных систем П.К. Анохина, целостный организм объединяет множество сложено взаимодействующих функциональных систем, обеспечивающих своей содружественной деятельностью гомеостазис и адаптацию организма к окружающей среде [6]. Адаптация осуществляется разными механизмами на различных структурно-функциональных уровнях организма. Реализация адаптационных процессов на клеточном и молекулярном уровнях является базисным механизмом адаптации целого организма [3]. В этих процессах активное участие принимает система нейроэндокринной регуляции. Нарушения нейроэндокринных механизмов регуляции имеют важное значение в развитии различных патологических состояний, в частности при нарушении сна [9].

Наиболее яркими представителями патологического состояния сна является синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС), характеризующийся высокой распространенностью и тяжестью осложнений. СОАГС сопровождают различные состояния, однако общим для них является определенный симптомокомплекс, включающий в себя храп, повышение артериального давления (АД), преимущественно в утренние часы, повышенную дневную сонливость, головную боль при пробуждении, снижение либидо и ночной диурез [2, 4, 8].

Однако до настоящего времени недостаточно четко определены взаимоотношения, в которых находятся гипофизарно-тиреоидная (ГТС), гипофизарно-гонадальная (ГГС), надпочечниковая и пролактинергическая системы у мужчин при синдроме обструктивного апноэ-гипопноэ сна в различные возрастные периоды.

Таким образом, целью исследования явилось раскрытие закономерностей формирования адаптивных и дизадаптивных реакций системы нейроэндокринной регуляции у подростков, юношей и мужчин 23–45 и 46–55 лет с различной степенью тяжести СОАГС.

Критерии включения пациентов в исследование: храп в течение 6 месяцев и более, утренние головная боль, преимущественное повышение АД в утренние часы, дневная сонливость, «неосвежающий силы сон», снижение концентрации внимания и памяти, ночной диурез.

Критерии исключения: отсутствие острых и обострения хронических заболеваний.

Все исследуемые были включены в исследование после подписания информированного согласия в соответствии с Хельсинской Декларацией.

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам полисомнографического мониторинга (ПСГ) пациенты были разделены по возрасту и степени тяжести на 4 основные группы (ОГ): 36 подростков в возрасте 14–17 лет (стадия

предклинических проявлений); 35 юношей в возрасте 18–22 лет (стадия начальных клинических проявлений — легкая степень тяжести СОАГС); 36 мужчин в возрасте 23–45 лет (стадия клинических проявлений — средняя степень тяжести СОАГС); 37 мужчин в возрасте 46–55 лет (стадия осложнений — тяжелая степень СОАГС). Контрольную группу составили 15 практически здоровых подростков; 28 подростков; 11 здоровых мужчин в возрасте 23–45 лет; 14 здоровых мужчин в возрасте 46–55 лет.

Методы исследования: расширенный полисомнографический мониторинг в специализированной лаборатории сна с использованием системы GRASS-TELEFACTOR Twin PSG (Comet) с усилителем As 40 с интегрированным модулем для сна SPM-1 (USA) по стандартной методике.

Определение концентраций тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина (ПРЛ), лютеонизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ) проводилось радиоиммунологическим методом с использованием тест-системы «ДИАС» (Россия) и анализатора «Иммунотест» (Россия), определение концентрации кортизола, свободного тироксина (Т4 св.), свободного трийодтиронина (Т3 св.) и тестостерона (Тс) осуществлялось иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Алкор-био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе «Cobos Ell» (USA).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи MS EXCEL, BIOSTAT и ППП «Statistica for Windows» версии 6.1 (StatSoft, USA). Для объективной оценки близости распределения признаков в выборке к нормальному закону применялся критерий Шапиро — Уилка (W). Значения переменных достаточно хорошо подчинялись нормальному закону распределения, поэтому достоверность различий оценивались по t-критерию Стьюдента на 5% уровне значимости. При сравнении соответствующих показателей использовались средние арифметические значения (M) с указанием стандартного отклонения от среднего (σ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке состояния различных звеньев системы нейроэндокринной регуляции у подростков и юношей с СОАГС установлено, что содержание Т3 св., значение коэффициента Т3 св. / Т4 св. было достоверно ниже в группах подростков и юношей по сравнению с контролем при неизменном уровне Т4 св. и повышении ТТГ (табл. 1).

Несмотря на тот факт, что изменения показателей ГТС не выходили за уровни референтных значений, подобное функциональное состояние оценивается как «синдром низкого Т3». Данное изменение функционирования ГТС является проявлением адаптационного механизма, обеспечивающего более экономный энергетический обмен, когда требуется меньшая гормональная стимуляция для энергетического обеспечения организма и что способствует к уменьшению скорости метаболизма в тканях и снижению потребления кислорода [7].

Таким образом, выявленный «синдром низкого Т3» у подростков 14–17 лет и юношей 18–22 лет с минимальным падением сатурации и незначительной длительностью нарушений дыхания во время сна играет определенную роль в развитии феномена уменьшения интенсивности основного обмена и является отражением адаптационно-компенсаторных реакций организма на действие стрессирующего фактора — гипоксии.

При изучении функционального состояния гипоталамико-гипофизарно-гонадного звена эндокринной системы у обследуемых пациентов, наиболее значимые отклонения от показателей здоровых подростков и юношей были выявлены в отношении уровня кортизола и пролактина, которые одними из первых включаются в реализацию ответной реакции на действие стресс-факторов. Уровни тестостерона не имели значимых отклонений при сравнении с группой контроля и находились в пределах референтных значений. Известно, что уровень пролактина отражает активность центрального адре-

Таблица 1
Показатели системы нейроэндокринной регуляции при предклинических и начальных проявлениях обструктивных нарушений дыхания во время сна

	14–17 лет (предклинические проявления) ($M \pm \sigma$)		18–22 года (начальные клинические проявления) ($M \pm \sigma$)	
	ОГ ($n = 36$)	КГ ($n = 15$)	ОГ ($n = 28$)	КГ ($n = 28$)
Т4 св.	14,45 $\pm$ 2,8	15,46 $\pm$ 1,88	14,56 $\pm$ 3,13	14,18 $\pm$ 2,6
Т3 св.	2,6 $\pm$ 0,8*	4,45 $\pm$ 0,53	2,4 $\pm$ 0,37*	4,16 $\pm$ 2,58
Т3/Т4	0,179 $\pm$ 0,004*	0,310 $\pm$ 0,031	0,164 $\pm$ 0,025*	0,303 $\pm$ 0,031
ТТГ	2,25 $\pm$ 0,57*	1,8 $\pm$ 0,7	2,4 $\pm$ 0,75*	1,9 $\pm$ 0,7
Кортизол	608,8 $\pm$ 192,56*	311,9 $\pm$ 93,13	703,5 $\pm$ 196,92*	427,4 $\pm$ 175,9
Тестостерон	21,18 $\pm$ 3,61	23,89 $\pm$ 3,94	20,62 $\pm$ 3,7	25,09 $\pm$ 5,23
Пролактин	461 $\pm$ 147,7*	267,6 $\pm$ 25,12	502,96 $\pm$ 133,7*	237,6 $\pm$ 85,42
ЛГ	4,02 $\pm$ 2,51*	1,96 $\pm$ 0,58	3,65 $\pm$ 1,93	3,28 $\pm$ 1,85
ФСГ	3,77 $\pm$ 2,68*	2,62 $\pm$ 0,62	3,73 $\pm$ 2,23	3,85 $\pm$ 1,14

Примечание: * — $p < 0,05$ — относительно соответствующих контрольных показателей групп.

нергического аппарата гипоталамо-гипофизарной области и оказывает модулирующий эффект на глюкокортикоидную функцию надпочечников, что обоснованно сопровождается активацией симпатико-адреналовой системы и значительным увеличением уровня кортизола в крови.

Поскольку у юношей и подростков с СОАГС наиболее выраженные изменения выявлены со стороны гипофизарно-тиреоидного звена, глюкокортикоидной и пролактинергической активностей и отсутствие таковых наблюдается со стороны гипофизарно-гонадной системы, ответственной за долговременную адаптацию, что позволяет предположить, что состояние регуляторного звена функциональной системы организма характеризуется наличием достаточного функционального резерва, свойственного для стадии «тревоги» по Г. Селье.

Таким образом, полученные результаты могут послужить основанием объяснения данных закономерностей как ответной реакцией на стрессовую ситуацию, которые отражают усиление стресс-лимитирующей функции организма, что свидетельствует о преобладании саногенетических механизмов над патогенетическими у пациентов с предклиническими и начальными клиническими проявлениями обструктивных нарушений дыхания во время сна.

При исследовании показателей системы нейроэндокринной регуляции в группе мужчин в возрасте 23–45 лет со средней степенью тяжести СОАГС (табл. 2) были получены следующие данные.

У мужчин 23–45 лет с СОАГС выявлено статистически значимое увеличение концентраций ТЗ св., значения коэффициента ТЗ / Т4 на фоне повышенной тиреотропной функции гипофиза и при неизменном уровне Т4 св. по сравнению с контролем. Таким образом, установлено, что ответная реакция ТЗ в данном случае была более выраженной, чем реакция Т4 св., что и проявилось в увеличении коэффициента ТЗ / Т4.

Это может свидетельствовать о включении дополнительных механизмов в функционирование ГТС, способствующих более экономному расходованию тиреоидных гормонов за счет использования метаболически активного ТЗ св.

Высокий уровень ТТГ, а значит увеличение активности тиреотропной функции гипофиза при повышении уровня периферических тиреоидных гормонов свидетельствует об адекватной регуляции внутри ГТС по принципу прямой связи. Резюмируя все вышесказанное, мы можем утверждать, что изменение функциональной активности ГТС у мужчин со средней степенью тяжести демонстрирует перестройку одного из важнейших звеньев системы нейроэндокринной регуляции, функционирующей на пределе физиологических возможностей. Однако в данном случае функциональные резервы еще сохранены, т.к. изменения тиреоидного профиля протекают на уровне референтных значений, поэтому мы трактуем данную реакцию ГТС как стадию «резистентности» общего адаптационного синдрома в ответ на гипоксическое воздействие, направленного на восстановление нарушенного гомеостаза. Достаточно убедительным, на наш взгляд, является статистически значимое увеличение уровней кортизола и пролактина по сравнению с контрольной группой как «ярких» представителей гормонального ответа на стресс. Как показано в таблице 2, выявлено увеличение концентрации кортизола в ОГ на 70 % по сравнению с контролем, причем следует отметить тот факт, что значимое увеличение касается также и верхних границ референтных значений. Уровень пролактина также значимо увеличен на 53 % относительно контроля, но находясь в рамках референтных значений. Увеличение концентрации кортизола является проявлением адаптивной реакции, компенсаторно направленной на увеличение пролактина и поддержания этого звена нейроэндокринной регуляции. Следует отметить тот факт, что уве-

Таблица 2

Показатели системы нейроэндокринной регуляции при средней и тяжелой степени обструктивных нарушений дыхания во время сна

	23–45 лет (предклинические проявления) ($M \pm \delta$)		46–55 года (начальные клинические проявления) ($M \pm \delta$)	
	ОГ ($n = 36$)	КГ ($n = 11$)	ОГ ($n = 37$)	КГ ($n = 14$)
Т4 св.	$13,5 \pm 3,16$	$14,07 \pm 2,4$	$11,43 \pm 2,5^*$	$15,2 \pm 3,6$
ТЗ св.	$4,91 \pm 0,3^*$	$2,6 \pm 0,5$	$4,12 \pm 1,3$	$3,6 \pm 1,27$
ТЗ/Т4	$0,363 \pm 0,02^*$	$0,184 \pm 0,007$	$0,36 \pm 0,05^*$	$0,23 \pm 0,057$
ТТГ	$2,55 \pm 0,7^*$	$1,9 \pm 0,5$	$1,73 \pm 0,5^*$	$2,83 \pm 0,57$
Кортизол	$729,4 \pm 151,04^*$	$428,4 \pm 106,8$	$597,16 \pm 116,26$	$403,9 \pm 134,2$
Тестостерон	$19,54 \pm 6,5$	$20,77 \pm 8,5$	$12,55 \pm 2,68^*$	$15,43 \pm 2,05$
Пролактин	$364,6 \pm 173,6^*$	$238,21 \pm 90,6$	$352,7 \pm 184,07^*$	$195 \pm 77,5$
ЛГ	$11,30 \pm 5,55^*$	$3,37 \pm 2,3$	$3,45 \pm 1,94^*$	$5,78 \pm 0,78$
ФСГ	$9,02 \pm 5,32^*$	$4,25 \pm 1,63$	$3,6 \pm 2,2^*$	$5,65 \pm 3,9$

Примечание: * – $p < 0,05$ – относительно контрольных показателей групп.

личение концентрации пролактина следует рассматривать как адаптивную, защитную реакцию организма, а антистрессовый эффект пролактина вполне согласуется исследованиями ряда авторов. Содержание ЛГ и ФСГ также значимо увеличено (на 220 и 110 % соответственно) по сравнению с контрольной группой, что, возможно, является отражением стимулирующего действия на гонады и поддержание уровня тестостерона на нормальном уровне, который, как известно, обладает анаболическим эффектом и участвует в обеспечении должного пластического эффекта и формировании структурного следа адаптации. Обсуждая полученные результаты и опираясь на теорию развития индивидуальной долговременной адаптации (Меерсон Ф.З., 1980 — 1988) мы считаем, что у данной категории пациентов со средней степенью гипоксии формируется структурный след в функциональных системах, обеспечивающих избирательное развитие ключевых структур, ответственных за устойчивую долговременную адаптацию. В результате увеличивается деятельность тех звеньев нейро-эндокринной регуляции, которые обеспечивают развитие других функциональных звеньев индивидуальной долговременной адаптации. Адаптация к любому виду стресса сопровождается образованием и усилением функциональной системы, ответственной за эту адаптацию и включающее в себя нейроэндокринное регуляторное звено, через которое и осуществляется адаптация эффекторного звена этой системы. То есть увеличение концентраций данных рассматриваемых гормонов является формой пластического и энергетического обеспечения напряжения системы, что может свидетельствовать о наличии функциональных резервов, пластичности и мобилизационных возможностях системы. Таким образом, происходит биохимическая адаптация, обеспечивающая и гомеостаз, как постоянство состояния, так и поддержание функции.

У пациентов с тяжелыми нарушениями дыхания во время сна, выраженной гипоксией, высоким индексом апноэ установлено статистическое уменьшение концентрации Т4 св. по сравнению с контролем. Более того, концентрация Т4 св. практически находится на нижней границе референтных значений, также наблюдается незначительное повышение уровня Т3 св. и статистически достоверное снижение активности ТТГ. Следует отметить увеличение по сравнению с контролем значения коэффициента Т3 св. / Т4 св. Объяснение подобного уменьшения концентраций тиреоидных гормонов заключается, по нашему мнению, в снижении активности щитовидной железы. Об этом свидетельствует тот факт, что пониженное содержание тиреоидных гормонов в крови сочетается с меньшей способностью щитовидной железы поглощать йод, чем в контроле. Таким образом, можно предположить, что для обеспечения адекватного функционирования в условиях выраженного гипоксического воздействия в течение

ночного сна необходимо повышение активности щитовидной железы, т.е. функционирование ее на более высоком уровне. Выявленная нами закономерность снижения функции гипофизарно-тиреоидной системы играет определенную роль в развитии феномена уменьшения интенсивности основного обмена [7]. Таким образом, все вышеизложенное позволяет утверждать, что имеется дисбаланс в функционировании гипофизарно-тиреоидной системы в условиях длительной и выраженной гипоксии. То есть метаболизм тиреоидных гормонов идет по пути образования метаболически менее активных гормонов с использованием большого количества йода, что приводит к снижению функции щитовидной железы. Нарушаются механизмы саморегуляции, происходит срыв компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации. Данная реакция ГТС системы свидетельствует о дизадаптивной реакции и, соответственно, истощении функции щитовидной железы, поскольку эти изменения не направлены на восстановление нарушенного гомеостаза и функционирования организма в новых условиях. Увеличение концентрации пролактина на 80 % с одновременным снижением концентрации ЛГ, ФСГ и тестостерона свидетельствует о большем напряжении со стороны пролактинергической системы и истощении гонадотропной функции гипофиза. Данный факт можно охарактеризовать как описанное ранее нарушение механизмов саморегуляции и компенсации этого звена нейроэндокринной регуляции, свидетельствующее о преимущественно дизадаптивных реакциях нейроэндокринной регуляции, обуславливающих постепенное преобладание патогенетических механизмов над саногенетическими [7].

Резюмируя все вышеизложенное, следует подчеркнуть, что описанные изменения концентраций изучаемых гормонов у пациентов с тяжелой формой обструктивных нарушений дыхания во время сна, согласно принципам формирования патологической системы по Г.Н. Крыжановскому, свидетельствуют о начале разрушения физиологической и формировании патологической системы. Дальнейшая дезинтеграция элементов, входящих в состав данной системы, способствует завершению создания патологической системы и определяет манифестацию клинических проявлений тяжелой формы обструктивных нарушений дыхания во время сна.

Таким образом, на основании анализа и обобщения полученных результатов нами построена концептуальная схема формирования адаптивных и дизадаптивных реакций нейроэндокринной системы у мужчин при различной степени тяжести обструктивных нарушений дыхания во время сна (рис. 1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне. — М.: Эйдос Медиа, 2002. — 310 с.

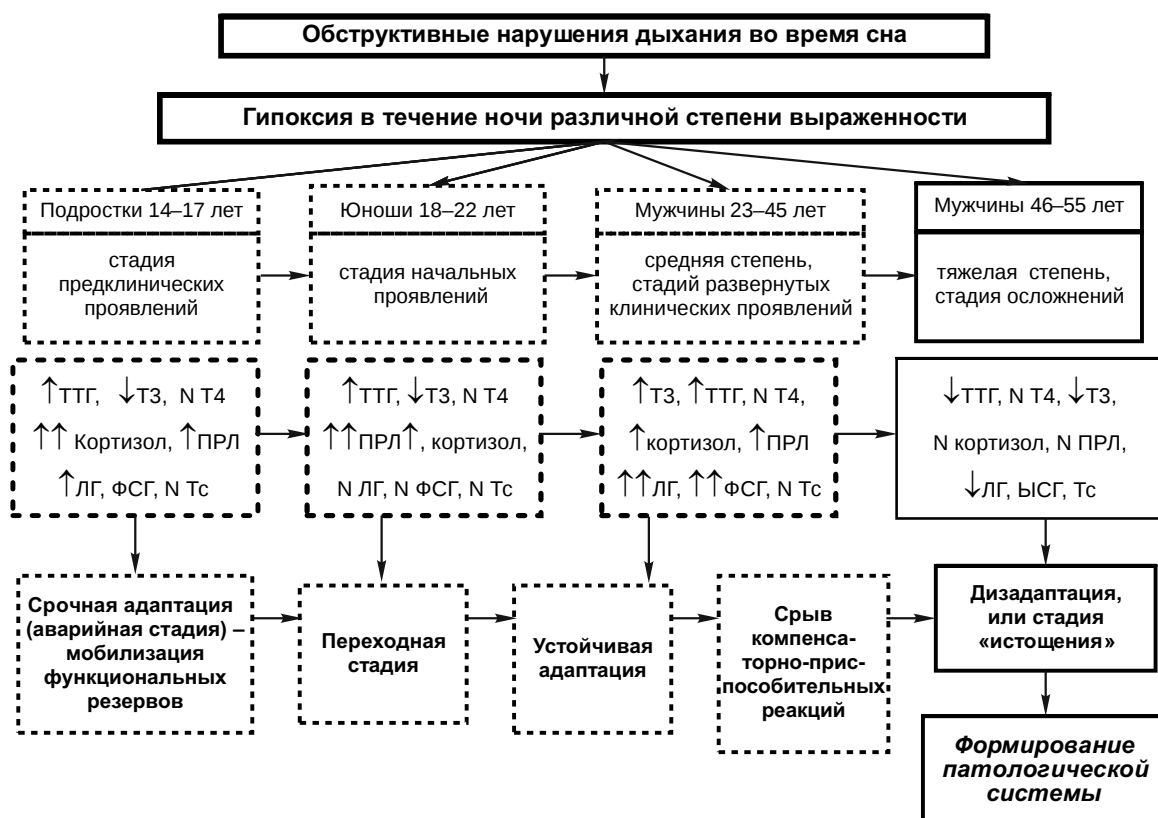


Рис. 1. Концептуальная схема формирования адаптивных и дизадаптивных реакций нейроэндокринной системы при различной степени тяжести обструктивных нарушений дыхания во время сна.

2. Воронин И.М., Бирюкова Е.В. Вариабельность сердечного ритма у здоровых людей во время ночного сна // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 3. – С. 13–18.

3. Дизрегуляторная патология: рук-во для врачей и биологов / под ред. Г.Н. Крыжановского. – М.: Медицина, 2002. – 632 с

4. Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Нарушения сна в клинике внутренних болезней // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – № 2. – С. 14–17.

5. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина. Концепция долговременной адаптации. – М., 1993. – 152 с.

6. Судаков К.В. Итоги и перспективы развития теории функциональных систем // Вестн. РАМН. – 2009. – № 8. – С. 3–11.

7. Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И., Протопопова Н.В. Закономерности развития адаптивных и дизадаптивных реакций системы нейроэндокринной регуляции в динамике беременности у женщин с различной степенью риска развития перинатальной патологии // Здоровье, медицинская экология, наука. – 2009. – № 4–5. – С. 203–206.

8. Belov A., Madaeva I., Mamyn V. Sleep disorders in patients with sleep apnoe // Eur. Respir. J. – 1996. – Vol. 9, Suppl. 23. – P. 343.

9. Orfei M.B. Spiegel K., van Cauter E. Modulation of endocrine function and metabolism by sleep and sleep loss // Sleep Medicine. – 2002. – Chap. 7. – P. 59–69.

Сведения об авторах

Мадаева Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, руководитель сомнологического центра УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел./факс: 8 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН

Колесникова Любовь Ильинична – член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН

Долгих Владимир Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке, главный врач Клиники УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН

Бердина Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории экологической педиатрии и реабилитации УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН