

- tivation of lactate-HIF1 α pathway in chondrocytes. *Sci. Rep.* 2015; (5): 13092.
26. Mel'kumyants A.M., Balashov S.A. Mechanosensitive Arterial Endothelium [Mekhanochuvstvitel'nost' arterial'nogo endoteliya]. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2005. (in Russian)
 27. Qin X., Tian J., Zhang P., Fan Y., Chen L., Guan Y. et al. Laminar shear stress up-regulates the expression of stearoyl-CoA desaturase-1 in vascular endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 2007; 74(3): 506—14.
 28. Janikiewicz J., Hanzelka K., Dziewulska A., Kozinski K., Dobrzyn P., Bernas T. et al. Inhibition of SCD1 impairs palmitate-derived autophagy at the step of autophagosome-lysosome fusion in pancreatic β -cells. *J. Lipid. Res.* 2015; 56(10): 1901—11.
 29. Gupta S., Knight A.G., Gupta S., Keller J.N., Bruce-Keller A.J. Saturated long-chain fatty acids activate inflammatory signaling in astrocytes. *J. Neurochem.* 2012; 120(6): 1060—71.
 30. Wardill H.R., Van Sebille Y.Z., Mander K.A., Gibson R.J., Logan R.M., Bowen J.M. et al. Toll-like receptor 4 signaling: a common biological mechanism of regimen-related toxicities: an emerging hypothesis for neuropathy and gastrointestinal toxicity. *Cancer. Treat. Rev.* 2015; 41(2): 122—8.
 31. Attie A.D., Flowers M.T., Flowers J.B., Groen A.K., Kuipers F., Ntambi J.M. Stearoyl-CoA desaturase deficiency, hypercholesterolemia, cholestasis, and diabetes. *Nutr. Rev.* 2007; 65(6 Pt. 2): S35—8.
 32. Pan P.H., Lin S.Y., Ou Y.C., Chen W.Y., Chuang Y.H., Yen Y.J. et al. Stearic acid attenuates cholestasis-induced liver injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 391(3): 1537—42.
 33. Steinberg G.R., Schertzer J.D. AMPK promotes macrophage fatty acid oxidative metabolism to mitigate inflammation: implications for diabetes and cardiovascular disease. *Immunol. Cell. Biol.* 2014; 92(4): 340—5.
 34. Perreault M., Roke K., Badawi A., Nielsen D.E., Abdelmagid S.A., El-Sohemy A. et al. Plasma levels of 14:0, 16:0, 16:1n-7, and 20:3n-6 are positively associated, but 18:0 and 18:2n-6 are inversely associated with markers of inflammation in young healthy adults. *Lipids.* 2014; 49(3): 255—63.
 35. Calegari V.C., Torsoni A.S., Vanzela E.C., Araújo E.P., Morari J., Zoppi C.C. et al. Inflammation of the hypothalamus leads to defective pancreatic islet function. *J. Biol. Chem.* 2011; 286(15): 12870—80.
 36. Peter A., Cegan A., Wagner S., Lehmann R., Stefan N., Königsrainer A. et al. Hepatic lipid composition and stearoyl-coenzyme A desaturase 1 mRNA expression can be estimated from plasma VLDL fatty acid ratios. *Clin. Chem.* 2009; 55(12): 2113—20.
 37. Kien C.L., Bunn J.Y., Tompkins C.L., Dumas J.A., Crain K.I., Ebenstein D.B. et al. Substituting dietary monounsaturated fat for saturated fat is associated with increased daily physical activity and resting energy expenditure and with changes in mood. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 97(4): 689—97.
 38. Yore M.M., Syed I., Moraes-Vieira P.M., Zhang T., Herman M.A., Homan E.A. et al. Discovery of a class of endogenous mammalian lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects. *Cell.* 2014; 159(2): 318—32.
 39. Shinozaki S., Itabashi N., Rokkaku K., Ichiki K., Nagasaka S., Okada K. et al. Diabetic lipemia with eruptive xanthomatosis in a lean young female with apolipoprotein E4/4. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 2005; 70(2): 183—92.
 40. Szalat R., Amulf B., Karlin L., Rybojad M., Asli B., Malphettes M. et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood.* 2011; 118(14): 3777—84.
 41. Nie S., Chen G., Cao X., Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2014; (9): 179—85.
 42. Parker F., Bagdade J.D., Odland G.F., Bierman E.L. Evidence for the chylomicron origin of lipids accumulating in diabetic eruptive xanthomas: a correlative lipid biochemical, histochemical, and electron microscopic study. *J. Clin. Invest.* 1970; 49(12): 2172—87.
 43. Lorenz S., Hohenleuter S., Hohenleuter U., Landthaler M. Treatment of diffuse plane xanthoma of the face with the Erbium:YAG laser. *Arch. Dermatol.* 2001; 137(11): 1413—5.

Поступила 21.03.16
Принята к печати 15.04.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.8-009.836-055.2-053.87-07:616.153.915-39

Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Жамбалова Р.М., Мадаева И.М.

ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ СНА В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ: ЭТНИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, Иркутск

Целью настоящего исследования стала оценка системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) — антиоксидантной защиты (АОЗ) у женщин перименопаузального периода с нарушениями сна. Обследованы 73 женщины перименопаузального периода двух этнических групп — русской ($n = 45$) и бурятской ($n = 28$). Всем женщинам проведено клинико-анамнестическое обследование. Оценку нарушений сна проводили с помощью опросника Стэнфордского центра изучения сна, теста для оценки субъективной тяжести инсомнии, анкеты для количественной оценки риска наличия синдрома обструктивного апноэ сна и шкалы количественной оценки степени дневной сонливости Эворта. По результатам анкетирования этнические группы были разделены на основные (с нарушениями сна) и контрольные (без нарушений сна) подгруппы. Процессы липопероксидации и система АОЗ оценены спектрофотометрическими методами. В результате анкетирования установлена большая частота встречаемости трудностей засыпания и утренних пробуждений у представительниц русской этнической группы. Суммарный балл по шкале оценки дневной сонливости Эворта в русской этнической группе составил $12,2 \pm 0,42$, в бурятской — $10,01 \pm 1,29$. При исследовании процессов липопероксидации у женщин русской этнической группы выявлено увеличение уровня кетодиенов (КД) и сопряженных триенов (СТ) ($p < 0,05$) в подгруппе с нарушениями сна по сравнению с контролем. Нарушения сна у женщин бурятской этнической группы сопровождаются более высокими уровнями субстратов липопероксидации с сопряженными двойными связями (Дв. св.) ($p < 0,05$), диеновых конъюгатов (ДК) ($p < 0,05$), КД и СТ ($p < 0,05$). Значение коэффициента окислительного стресса (КОС) у пациенток русской этнической группы составило 2,2, у женщин бурятской этнической группы — 3,8. Полученные результаты не только демонстрируют развитие окислительного стресса у пациенток с нарушениями сна в перименопаузальном периоде как в русской, так и в бурятской этнических группах, но и подтверждают этноспецифичность процессов липопероксидации.

Ключевые слова: липопероксидация; антиоксиданты; нарушения сна; перименопауза; этническая группа.

Для корреспонденции: Семенова Наталья Викторовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ; e-mail: natkor_84@mail.ru

Для цитирования: Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Жамбалова Р.М., Мадаева И.М. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин с нарушениями сна в перименопаузе: этнический аспект. Клиническая лабораторная диагностика. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821-0869-2084-2017-62-2-77-82>

Kolesnikova L.I., Semenova N.V., Jambalova R.M., Madaeva I.M.

THE PROCESSES OF LIPO-PEROXIDATION AND THE SYSTEM OF ANTIOXIDANT DEFENSE IN WOMEN WITH SLEEP DISORDERS IN MENOPAUSE: THE ETHNIC ASPECT

The research center of problems of family health and human reproduction, 664003 Irkutsk, Russia

The purpose of study was to evaluate the system of peroxidation of lipids as an antioxidant defense in women of peri-menopause period with sleep disorders. The sampling included 73 examined women of peri-menopause period of Russian (n=45) and Buryat (n=28) ethnic groups. All women were applied clinical anamnestic examination. The evaluation of sleep disorders was implemented using the Stanford Center for Sleep sciences and medicine questionnaire, the insomnia subjective severity evaluation test, questionnaires of quantitative estimate of risk of occurrence of syndrome of obstructive sleep apnea and the Epworth Sleepiness Scale. According the results of survey the ethnic groups were separated on main (with sleep disorders) and control (without sleep disorders) subgroups. The processes of lipoperoxidation and the system antioxidant defense are evaluated using spectrophotometric techniques. The survey established higher rate of occurrence of troubles with falling asleep and morning awakenings in female representatives of the Russian ethnic group. The total number on the Epworth Sleepiness Scale in the Russian group amounted to 12.2±0.42 and in the Buryat group - 10.01±1.29. The study of processes of lipoperoxidation in women of the Russian ethnic group established increasing of level of ketodienes and coupled trienes (p<0.05) in subgroup with sleep disorders as compared with control group. The sleep disorders in women of Buryat ethnic group are accompanied by higher levels of substrates of lipoperoxidation with coupled doubled bounds (p<0.05), diene conjugates (p<0.05), ketodienes and coupled trienes (p<0.05). The value of coefficient of oxidative stress in female patients of Russian ethnic group amounted to 2.2 and in women of Buryat ethnic group - 3.8. The study results both demonstrate development of oxidative stress in female patients with sleep disorders in peri-menopause period in Russian and Buryat ethnic groups and substantiate ethnic specificity of processes of lipoperoxidation.

Key words: lipoperoxidation; antioxidants; sleep disorders; peri-menopause; ethnic group

For citation: *Kolesnikova L.I., Semenova N.V., Jambalova R.M., Madaeva I.M. The processes of lipo-peroxidation and the system of antioxidant defense in women with sleep disorders in menopause: the ethnic aspect. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (2): 77-82. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-2-77-82>*

For correspondence: *Semenova N.V.*, candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory of pathophysiology. e-mail: natkor_84@mail.ru

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study was supported by Grant from the council of the President of the Russian Federation (MK – 3615.2017.4).*

Received 04.08.2016
Accepted 20.08.2016

Введение. Менопауза представляет собой биопсихосоциальный процесс перехода от репродуктивной фазы до ее полного угасания, при котором женщины испытывают физиологические изменения под влиянием различных этнических, психологических, социальных и культурных факторов [1]. Возникающие при наступлении менопаузы в организме женщины гормональные изменения являются стрессовыми и могут приводить к активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), а при снижении буферной емкости системы антиоксидантной защиты (АОЗ) — и к возникновению окислительного стресса, наиболее выраженного при патологическом климаксе [2—6]. Один из наиболее распространенных признаков нейровегетативных изменений у женщин при наступлении менопаузы — нарушения сна, встречаемые у 39—47% женщин в перименопаузе, значительно снижая качество их жизни [7]. Работами зарубежных исследователей показано, что симптомы нарушений сна, а также структура и его характеристики у женщин различных этнических групп отличаются [8—11]. Также установлено, что процессы липопероксидации как у здоровых людей, так и при различных патологических процессах имеют этноспецифичность [12—14]. В доступной литературе отсутствуют работы по изучению процессов системы ПОЛ-АОЗ у женщин климактерического периода с нарушениями сна в зависимости от этнического фактора, хотя учет последнего необходим для понимания механизмов патогенеза патологических процессов, разработки научно обоснованных дифференцированных оздоровительных программ и лечебных мероприятий для представительниц различных народностей. Таким образом, целью данной работы стала оценка системы ПОЛ-АОЗ у женщин перименопаузального периода европеоидной и монголоидной рас с нарушениями сна (этнические группы — русские и буряты соответственно).

Материал и методы. Обследованы 73 женщины перименопаузального периода европеоидной (этническая группа — русские, n = 45) и монголоидной (этническая группа — буряты, n = 28) рас. Этнические группы были сформированы с учетом генеалогического анамнеза (представители, имеющие в двух поколениях родителей одной этнической группы) и самоидентификации с учетом элементов фенотипа. По результатам анкетирования этнические группы были разделены на основные и контрольные подгруппы. В русской этнической группе основную подгруппу составили 26 женщин (средний возраст — 48,85 ± 0,55 лет, индекс массы тела — 27,09 ± 1,56 кг/м²), контрольную — 19 женщин (средний возраст — 50,36 ± 0,53 лет, индекс массы тела — 25,9 ± 4,73 кг/м²). В бурятской этнической группе основную подгруппу составили 16 женщин (средний возраст — 49,43 ± 3,11 лет, индекс массы тела — 29,36 ± 4,24 кг/м²), контрольную — 12 женщин (средний возраст — 51,0 ± 4,30 лет, индекс массы тела — 25,35 ± 2,03 кг/м²). Всем женщинам было проведено клинико-анамнестическое обследование (анкетирование, общеклиническое обследование), а также исследование системы ПОЛ-АОЗ.

Критерии включения женщин в группу перименопаузы: возраст 45—55 лет; концентрация фолликулостимулирующего гормона более 20 МЕд/мл; изменение ритма менструаций по типу олигоменореи или отсутствие менструальной функции в течение 12 мес; ультразвуковые параметры (несоответствие структуры и толщины эндометрия в 1-й и 2-й

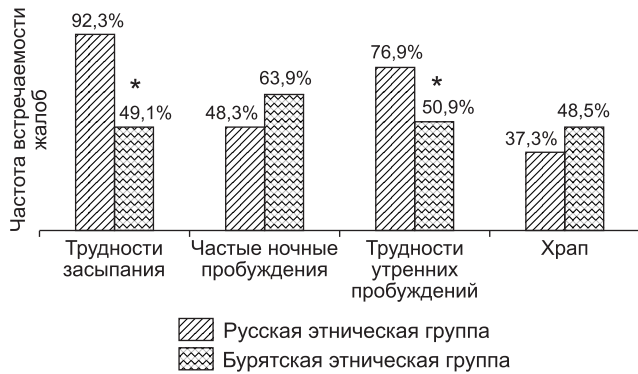


Рис. 1. Структура жалоб на нарушения сна у женщин перименопаузального периода русской и бурятской этнических групп.

* — достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$, критерий χ^2).

фазах менструального цикла); истощение фолликулярного аппарата яичников.

Анкетирование женщин было проведено с помощью специальных опросников:

— специализированный опросник сна (Стэнфордский центр изучения сна, США);

— тест для оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI);

— анкета для скрининга апноэ во время сна для количественной оценки риска наличия синдрома обструктивного апноэ сна;

— шкала оценки дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) для количественной оценки степени дневной сонливости.

Дополнительными критериями для отбора женщин в основную группу были жалобы на нарушение сна в течение 6 мес и более, повторяющиеся 4 ночи и более в неделю в виде затрудненного засыпания (более 20 мин от момента выключения света) и частых ночных пробуждений (не менее 2—3 эпизодов за ночь).

Критерии исключения женщин из исследования: применение заместительной гормонотерапии; декомпенсированные психические, неврологические, сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания; обострение хронических заболеваний; наличие хронических нарушений сна в анамнезе; применение гипнотиков в течение последних 2 нед; хирургическая менопауза; сменный график работы.

Интенсивность ПОЛ и АОЗ оценивали по содержанию их отдельных компонентов в сыворотке крови и гемолизате. Спектрофотометрическими методами определяли содержание субстратов и продуктов ПОЛ — соединений с сопряженными двойными связями (Дв. св., усл. ед.), диеновых конъюгатов (ДК, мкмоль/л), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ, усл. ед.) по методу И.А. Волчегорского и соавт. (1989). Содержание ТБК-активных продуктов (ТБК-АП, мкмоль/л) ПОЛ определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) флюорометрическим методом В.Б. Гаврилова и соавт. (1987). Об активности системы АОЗ судили по содержанию альфа-токоферола (мкмоль/л) и ретинола (мкмоль/л), определенных методом Р.Ч. Черняускене и соавт. (1984), а также восстановленного и окисленного глутатиона (GSH и GSSG, мкмоль/л) методом Р.Л. Нисин и R. Hilf (1976). Активность супероксиддисмутазы (СОД, усл. ед.) определяли по динамике аутоокисления адреналина по методу Н.Р. Misra и I. Fridovich (1972). Антиоксидантный статус оценивали методом Г.И. Клебанова и соавт. (1988) по уровню общей антиоксидантной активности сыворотки крови (АОА). Измерения проводили на

спектрофлуорофотометре «SHIMADZURF-1501» (Япония) и спектрофотометре «SHIMADZURF-1650» (Япония).

Коэффициент окислительного стресса (КОС) рассчитывали по следующей формуле, где все показатели были разделены на две группы: в одну вошли прооксиданты, а в другую — показатели, характеризующие систему АОЗ [15]:

$$\text{КОС} = \left[\left(\frac{\text{Дв. св.}_i}{\text{Дв. св.}_n} \right) \cdot \left(\frac{\text{ДК}_i}{\text{ДК}_n} \right) \cdot \left(\frac{\text{КД-СТ}_i}{\text{КД-СТ}_n} \right) \cdot \left(\frac{\text{ТБК-АП}_i}{\text{ТБК-АП}_n} \right) \right] / \left[\left(\frac{\text{СОД}_i}{\text{СОД}_n} \right) \cdot \left(\frac{\text{GSH}_i}{\text{GSH}_n} \right) \cdot \left(\frac{\text{А}_i}{\text{А}_n} \right) \cdot \left(\frac{\text{Е}_i}{\text{Е}_n} \right) \right],$$

где i — показатели обследуемого пациента; n — средние групповые показатели контрольной группы.

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

Полученные данные обрабатывали в программе «Statistica 6.1» (Stat-SoftInc, США). Распределение показателей в группах не соответствовало нормальному, в связи с чем при анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Критический уровень значимости принимали за 5% (0,05). Данные представлены в следующем виде: среднее (М) ± стандартное отклонение (у), медиана (Ме), 25 и 75 квартиль.

Результаты. При детальном анализе данных анкетирования были выявлены особенности жалоб на нарушения сна в зависимости от этнической принадлежности. Так, женщины русской этнической группы чаще предъявляли жалобы на трудности засыпания и утренних пробуждений. Процент жалоб на храп и остановки дыхания во время сна (апноэ), со слов окружающих, не отличался между основными группами. Суммарный балл по шкале оценки дневной сонливости Эпворта превышал нормативные значения, составляющие в пределах 0—8 баллов, однако отличий между основными группами пациенток не выявлено (в русской этнической группе — $12,2 \pm 0,42$, в бурятской — $10,01 \pm 1,29$) (рис. 1).

Результаты исследования системы ПОЛ-АОЗ у женщин исследуемых групп представлены в таблице.

При сравнении показателей системы ПОЛ-АОЗ в контрольных группах отмечены более низкие уровни ДК (в 1,5 раза, $p < 0,05$) и GSH (в 1,2 раза, $p < 0,05$), а также более высокая активность СОД ($p < 0,05$) у женщин бурятской этнической группы.

При исследовании процессов липопероксидации у женщин русской этнической группы выявлено увеличение уровня КД-СТ в 2,2 раза ($p < 0,05$) в подгруппе с нарушениями сна по сравнению с контролем. Нарушения сна у женщин бурятской этнической группы сопровождались более высокими уровнями субстратов ПОЛ с сопряженными Дв. св. — в 1,6 раза ($p < 0,05$), ДК — в 1,8 раза ($p < 0,05$) и КД-СТ — в 2,3 раза ($p < 0,05$). При оценке системы АОЗ отмечена тенденция к понижению уровня общей АОА сыворотки крови у пациенток с нарушениями сна обеих этнических групп, хотя статистически значимых отличий, в том числе и содержания антиоксидантов выявлено не было.

При сравнении основных подгрупп между собой выявлены более низкие уровни ТБК-АП (в 1,7 раза, $p < 0,05$) и GSH (в 1,3 раза, $p < 0,05$) у женщин бурятской этнической группы.

Следующим этапом в исследовании системы ПОЛ-АОЗ у пациенток с нарушениями сна стал расчет КОС — интегрального показателя, отражающего сбалансированность системы ПОЛ-АОЗ в организме. Интегральные показатели используют как в клинической практике при анализе патологических состояний, так и для выявления нарушений, вызванных факторами окружающей среды. При этом все исследователи отмечают, что интегральные показатели более чувствительны при оценке сбалансированности процессов

Показатели системы ПОЛ-АОЗ у женщин перименопаузального периода русской и бурятской этнических групп

Показатель	Русская этническая группа		Бурятская этническая группа		Уровень значимости $p < 0,05$ (критерий Манна—Уитни)
	Контроль ($n = 19$)	Нарушения сна ($n = 28$)	Контроль ($n = 12$)	Нарушения сна ($n = 16$)	
	<i>M±δ Me 25-й и 75-й процентиль</i>				
Субстраты с Дв. св., усл. ед	1,87 ± 0,60	1,98 ± 1,03	1,44 ± 0,44	2,25 ± 0,91	3—4
	1,82	1,82	1,16	1,88	
	1,54—2,22	1,26—2,30	1,16—1,74	1,72—2,50	
ДК, ммоль/л	1,10 ± 0,34	1,26 ± 0,82	0,72 ± 0,26	1,26 ± 0,88	1—3
	1,14	1,15	0,62	0,85	3—4
	0,92—1,40	0,69—1,58	0,62—0,94	0,62—1,96	
КД-СТ, усл. ед.	0,26 ± 0,12	0,58 ± 0,33	0,21 ± 0,15	0,49 ± 0,40	1—2
	0,26	0,50	0,16	0,28	3—4
	0,16—0,30	0,34—0,90	0,12—0,18	0,21—0,67	
ТБК-активные продук- ты, ммоль/л	1,14 ± 0,52	1,30 ± 0,48	0,78 ± 0,26	0,73 ± 0,28	2—4
	1,00	1,22	0,67	0,71	
	0,67—1,48	0,94—1,48	0,58—0,90	0,51—0,93	
Общая АОА, усл. ед.	15,89 ± 7,98	14,34 ± 5,59	16,07 ± 3,84	12,57 ± 6,28	—
	12,42	14,65	15,92	10,65	
	10,42—21,56	11,72—16,69	15,92—18,03	8,89—14,47	
GSH, мкмоль/л	2,67 ± 0,53	2,57 ± 0,45	2,18 ± 0,08	2,02 ± 0,37	1—3
	2,61	2,64	2,21	2,14	2—4
	2,36—3,16	2,25—2,81	2,12—2,25	1,62—2,30	
GSSG, мкмоль/л	2,16 ± 0,60	1,82 ± 0,48	2,12 ± 0,26	1,72 ± 0,39	—
	2,11	1,80	2,07	1,84	
	1,64—2,62	1,42—2,19	2,07—2,25	1,43—1,92	
α-Токоферол, мкмоль/л	8,71 ± 2,56	8,43 ± 3,50	6,75 ± 0,62	6,70 ± 1,55	—
	9,01	7,75	6,85	6,58	
	6,46—9,95	5,90—9,98	6,45—7,30	5,45—7,77	
Ретинол, мкмоль/л	0,73 ± 0,19	0,68 ± 0,22	0,56 ± 0,11	0,62 ± 0,21	—
	0,67	0,66	0,58	0,51	
	0,61—0,86	0,49—0,84	0,44—0,63	0,47—0,89	
СОД, усл. ед.	1,73 ± 0,14	1,70 ± 0,09	1,91 ± 0,15	1,74 ± 0,19	1—3
	1,69	1,72	1,98	1,77	
	1,63—1,87	1,63—1,77	1,97—1,98	1,61—1,89	

ПОЛ-АОЗ, чем сравнение отдельных показателей. У женщин русской этнической группы значение КОС составило 2,2, у женщин бурятской этнической группы — 3,8, что в обоих случаях свидетельствует о развитии окислительного стресса при нарушениях сна в перименопаузе (рис. 2).

Обсуждение. ПОЛ представляет собой постоянно протекающий на клеточном уровне физиологический процесс, определяющий реактивность организма и способность к адаптивной перестройке. При снижении буферной емкости системы АОЗ и усилении свободнорадикальных процессов может возникнуть окислительный стресс, являющийся патогенетическим звеном многих патологических состояний [16]. Еще в 1994 г. E. Reimund [17] высказано предположение, что накопление свободных радикалов происходит в организме во время бодрствования, а инактивация — во время сна, что обусловлено снижением скорости их образования и повышением эффективности системы АОЗ, вследствие чего нарушения сна могут приводить к развитию в организме окислительного стресса.

Результаты экспериментальных исследований по ассоциации депривации сна и окислительного стресса неоднозначны. Так, недостаток сна может стать причиной окислительного повреждения головного мозга в связи с его высокой чувствительностью к окислительному стрессу из-за высокого содержания в мембранах клеток мозга полиненасыщенных жирных кислот и низкой антиоксидантной активности [18]. Другие исследования не показали каких-либо изменений параметров липопероксидации в головном мозге, печени и скелетных мышцах крыс при депривации сна в течение 1—2 нед [19]. Также показана зависимость параметров системы ПОЛ-АОЗ от времени депривации сна. Так, при лишении сна на период в 24, 48, 72 и 96 ч увеличение уровня малонового диальдегида отмечено при 48- и 72-часовой депривации [20]. При кратковременной полной депривации сна (6 ч) отмечено повышение уровня GSH в коре головного мозга, стволе мозга и базальных отделах переднего мозга, повышение активности глутатионпероксидазы в гиппокампе и мозжечке [21],

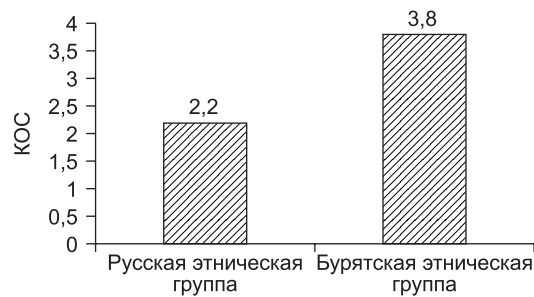


Рис. 2. Значение коэффициента окислительного стресса в группах женщин перименопаузального периода двух этнических групп с нарушениями сна.

а также снижение активности Cu/Zn-СОД в гиппокампе и стволе мозга при 5—10-дневном лишении сна [22].

Результаты исследований на человеке показали снижение активности глутатионпероксидазы и повышение уровня конечных продуктов ПОЛ при неизменной активности миелопероксидазы и СОД, а также уровня глутатиона у пациенток с инсомнией [23]. В. Liang и соавт. (2013) показали снижение общего антиоксидантного статуса, а также повышение оксидантного звена и КОС при инсомнических расстройствах, что по их предположению может быть связано со снижением активности антиоксидантного фермента — параоксаназы [24]. Однако исследуемые ими группы не были разделены по гендерному признаку, хотя в литературе есть данные, свидетельствующие о гендерных различиях в процессах липопероксидации и активности системы АОЗ [25]. D.E. Nachul и соавт. (2006) продемонстрировали повышенный уровень ТБК-АП при контрольных уровнях активности каталазы и СОД у женщин в постменопаузе с нарушениями сна [26], что согласуется с данными нашей предшествующей работы [27]. В последние годы высказано предположение о регулирующей роли сна в липидном гомеостазе [28, 29], показана зависимость концентрации липидов от циркадной системы [30]. Установлено, что сокращение времени сна может приводить к увеличению субстратного обеспечения ПОЛ, а при снижении активности системы АОЗ — и к развитию окислительного стресса.

Результаты нашего исследования демонстрируют большую интенсивность липоперекисных процессов у пациенток бурятской этнической группы с нарушениями сна, о чем свидетельствуют накопление не только субстратов, но и продуктов ПОЛ, за исключением ТБК-АП, и более высокое значение КОС, в то время как у пациенток русской этнической группы отмечено накопление только промежуточных продуктов липопероксидации. Более того, у женщин без патологии сна бурятской этнической группы за счет повышенной активности первого ключевого звена системы АОЗ — фермента СОД — снижен уровень первичных продуктов ПОЛ по сравнению с аналогичными показателями в контроле русской этнической группы. При сравнении основных групп обнаружено более низкое содержание ТБК-АП у женщин бурятской этнической группы, что, вероятно, обусловлено большим расходом глутатиона в качестве инактиватора свободных радикалов. Выявленные особенности течения процессов липопероксидации и работы системы АОЗ, возможно, обусловлены наследственными факторами, определяющими формирование метаболизма у женщин в зависимости от этнической принадлежности.

Заключение. Полученные в данном исследовании результаты не только демонстрируют развитие окислительного стресса у пациенток с нарушениями сна в перименопаузаль-

ном периоде, о чем свидетельствуют достаточно высокие значения КОС в основных группах женщин, но и подтверждают этноспецифичность процессов липопероксидации, что необходимо учитывать при разработке оздоровительных программ и лечебных мероприятий для представителей различных народностей.

Финансирование. Исследование было поддержано Советом по грантам Президента РФ (МК-3615.2017.4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1—5, 7—14, 17—26, 27—30) см. REFERENCES

- Подгорнова Н.А., Гречканев Г.О. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010; 10(2): 13—5.
- Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Долгих В.В., Натяганова Л.В., Осипова Е.В., Старостенко О.В. Особенности процессов липопероксидации у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией с помощью интегрального показателя. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; (6): 29—31.
- Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. *Патологические состояния и заболевания*. Новосибирск: АРТА; 2008.
- Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В., Гребенкина Л.А., Солодова Е.И. Оценка окислительного стресса у женщин с нарушениями сна в постменопаузе с использованием интегрального показателя. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(12): 29—32.

REFERENCES

- O'Neill S., Eden J. The pathophysiology of menopausal symptoms. *Obstet. Gynecol. Reprod. Med.* 2014; 24(12): 349—56.
- Machi J.F., Dias D.S., Freitas S.C., de Moraes O.A., da Silva M.B., Cruz P.L. et al. Impact of aging on cardiac function in a female rat model of menopause: role of autonomic control, inflammation, and oxidative stress. *Clin. Interv. Aging*. 2016; 11: 341—50.
- Sanchez-Rodriguez M.A., Zacarias-Flores M., Arronte-Rosales A., Correa-Muno E., Mendoza-Nunez V.M. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause*. 2012; 19(3): 361—7.
- Chen J.T., Kotani K. Serum γ -glutamyltranspeptidase and oxidative stress in subjectively healthy women: an association with menopausal stages. *Aging Clin. Exp. Res.* 2016; 28(4): 619—24.
- Singh S., Singh S., Kumar B. Oxidative stress and superoxide dismutase (SOD) activity in postmenopausal women. *Int. J. Sci. Res.* 2016; 5(1): 819-21.
- Podgornova N.A., Grechkanev G.O. Lipid peroxidation parameters and antioxidant protection system as a prognostic criterion for the severity of the climacteric syndrome. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2010; 10(2): 13—5. (in Russian)
- National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142 (12 Pt 1): 1003—13.
- Grandner M.A., Petrov M.E., Rattanaumpawan P., Jackson N., Platt A., Patel N.P. Sleep symptoms, race/ethnicity, and socioeconomic position. *J. Clin. Sleep Med.* 2013; 9(9): 897—905.
- Chen X., Wang R., Zee P., Lutsey P.L., Javaheri S., Alcantara C. et al. Racial/ethnic differences in sleep disturbances: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Sleep*. 2015; 38(6): 877—88.
- Kravitz H.M., Avery E., Sowers M.F., Bromberger J.T., Owens J.F., Matthews K.A. et al. Relationships between menopausal and mood symptoms and EEG sleep measures in a multi-ethnic sample of middle-aged women: the SWAN sleep study. *Sleep*. 2011; 34(9): 1221—32.
- Baldwin C., Ervin A.M., Mays M.Z., Robbins J., Shafazand S., Walsleben J. et al. Sleep disturbances, quality of life, and ethnicity: the sleep heart health study. *J. Clin. Sleep Med.* 2010; 6(2): 176—83.
- Lammertyn L., Mels C.M., Pieters M., Schutte A.E., Schutte R. Eth-

- nic-specific relationships between haemostatic and oxidative stress markers in black and white South Africans: The SABPA study. *Clin. Exp. Hypertens.* 2015; 37(6): 511—7.
13. Morris A.A., Zhao L., Patel R.S., Jones D.P., Ahmed Y., Stoyanova N. et al. Differences in systemic oxidative stress based on race and the metabolic syndrome: the morehouse and emory team up to eliminate health disparities (META-health) study. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2012; 10(4): 252—9.
 14. Fearheller D.L., Diaz K.M., Sturgeon K.M., Williamson S.T., Brown M.D. Racial differences in the time-course oxidative stress responses to acute exercise. *J. Exerc. Physiol.* 2011; 14(1): 49—59.
 15. Kolesnikova L.L., Grebenkina L.A., Dolgikh V.V., Natyaganova L.V., Osipova E.V., Starostenko O.V. Features of lipid peroxidation in adolescents with essential hypertension with the help of the integral index. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; (6): 29—31. (in Russian)
 16. Men'shchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar' I.A., Trufakin V.A. Oxidative Stress. Pathological Conditions and Diseases [Okislitel'nyy stress. Patologicheskie sostoyaniya i zabolovaniya]. Novosibirsk: ARTA; 2008. (in Russian)
 17. Reimund E. The free radical flux theory of sleep. *Med. Hypotheses.* 1994; 43(4): 231—3.
 18. Suer C., Dolu N., Artis A.S., Sahin L., Yilmaz A., Cetin A. The effects of long-term sleep deprivation on the long-term potentiation in the dentate gyrus and brain oxidation status in rats. *Neurosci. Res.* 2011; 70(1): 71—7.
 19. Gopalakrishnan A., Ji L.L., Cirelli C. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress. *Sleep.* 2004; 27(1): 27—35.
 20. Thamaraiselvi K., Mathangi D.C., Subhashini A.S. Effect of increase in duration of REM sleep deprivation on lipid peroxidation. *Int. J. Biol. Med. Res.* 2012; 3(2): 1754—9.
 21. Ramanathan L., Hu S., Frautschy S.A., Siegel J.M. Short-term total sleep deprivation in the rat increases antioxidant responses in multiple brain regions without impairing spontaneous alternation behavior. *Behav. Brain Res.* 2010; 207(2): 305—9.
 22. Ramanathan L., Gulyani C.S., Nienhuis R., Siegel J.M. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport.* 2002; 13(11): 1387—90.
 23. Gulec M., Ozkol H., Selvi Y., Tuluce Y., Aydin A., Besiroglu L. et al. Oxidative stress in patients with primary insomnia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2012; 37(2): 247—51.
 24. Liang B., Li Y.H., Kong H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17(18): 2517—22.
 25. Mendoza-Nunez V.M., Beristain-Perez A., Perez-Vera S.P., Altamirano-Lozano M.A. Age-related sex differences in glutathione peroxidase and oxidative DNA damage in a healthy Mexican population. *J. Womens Health.* 2010; 19(5): 919—26.
 26. Hachul de Campos H., Brandão L.C., D'Almeida V., Grego B.H., Bittencourt L.R., Tufik S. et al. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric.* 2006; 9(4): 312—9.
 27. Kolesnikova L.L., Madaeva I.M., Semenova N.V., Grebenkina L.A., Solodova E.I. The evaluation of oxidative stress in women with sleep disturbances in postmenopause conditions using integrated indicator. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 59(12): 29—32. (in Russian)
 28. Davies S.K., Ang J.E., Revell V.L., Holmes B., Mann A., Robertson F.P. et al. Effect of sleep deprivation on the human metabolome. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2014; 111(29): 10761—6.
 29. Weljie A.M., Meerlo P., Goel N., Sengupta A., Kayser M.S., Abel T. et al. Oxalic acid and diacylglycerol 36:3 are cross-species markers of sleep debt. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112 (8): 2569—74.
 30. Chua E.C., Shui G., Cazenave-Gassiot A., Wenk M.R., Gooley J.J. Changes in plasma lipids during exposure to total sleep deprivation. *Sleep.* 2015; 38(11): 1683—91.

Поступила 04.08.16
Принята к печати 20.08.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 612.128:575.174].083

Кулюцина Е.Р., Татарченко И.П., Левашова О.А., Денисова А.Г., Дружинина Т.А.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОМОЦИСТЕИНА И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИХ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ФОЛАТОВ, У ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ

ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, 440060, Пенза

Цель исследования — изучение взаимосвязи уровня гомоцистеина (ГЦ) и генетических полиморфизмов, обуславливающих нарушения обмена фолатов, у здорового населения в разных возрастных и гендерных группах. В исследование включено 168 доноров: 98 мужчин и 70 женщин. Выделены две группы по полу и в каждой из них — по возрастам: 18—31, 32—45 и 46—60 лет. Выполнено исследование концентрации ГЦ иммунохемилюминесцентным методом, генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла по генам MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза) (полиморфизмы MTHFR: 677 C>T и MTHFR: 1298 A>C), MTR (B₁₂-зависимая метионин-синтаза) (полиморфизм MTR: 2756 A>G) и MTRR (метионин-синтаза-редуктаза) (полиморфизм MTRR: 66 A>G) методом ПЦР. Уровень ГЦ в крови доноров был достоверно выше в группах мужчин 18—31 и 32—45 лет по сравнению с сопоставимыми по возрасту группами женщин. Выявлена высокая частота встречаемости (ЧВ) гетерозиготных генотипов, несущих неблагоприятные варианты полиморфизмов генов MTHFR и MTRR, как в группе мужчин, так и женщин. В проведенном исследовании отмечена более высокая ЧВ неблагоприятных генотипов у обследуемых по сравнению с данными литературы. Выявленная статистически значимая обратная корреляционная связь концентрации ГЦ и генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла, у людей молодого и среднего возраста, преимущественно мужчин, позволяет сделать вывод об отсутствии их прямой взаимосвязи. Таким образом, реализация генетической предрасположенности к повышению ГЦ может происходить под действием внешних неблагоприятных факторов.

Ключевые слова: гомоцистеин; полиморфизм генов фолатного цикла; взаимосвязь с полом и возрастом у доноров.

Для корреспонденции: Кулюцина Елена Романовна, канд. мед. наук, доц., зав. каф. клин. лаб. диагностики ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава РФ; e-mail: sherom18@yandex.ru