

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ
И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

На правах рукописи

**СЕМЁНОВА
НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА**

**ГЕНЕТИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ СНА В
КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ
ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Научные консультанты:

академик РАН, проф., д.м.н. **Л.И. Колесникова**

д.м.н. **И.М. Мадаева**

Иркутск - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. Современные представления о генетико-метаболических процессах у женщин в норме и патологии сна в климактерическом периоде (обзор литературы)	16
1.1. Патофизиологические механизмы климактерического синдрома.....	16
1.2. Физиология и патология сна у женщин в климактерическом периоде.....	19
1.3. Хронобиологические аспекты нарушений сна у женщин климактерического периода: роль мелатонина.....	31
1.4. Роль циркадных генов в развитии сомнологической патологии.....	37
1.5. Менопауза — фактор риска развития окислительного стресса.....	41
1.6. Нарушения сна в этническом аспекте.....	48
ГЛАВА 2. Объекты и методы исследования	51
2.1. Объекты исследования.....	51
2.1.1. Общая характеристика исследуемых групп.....	51
2.1.2. Клиническая характеристика обследуемых женщин	55
2.2. Методы исследования.....	57
2.2.1. Клинико-anamнестический метод.....	58
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	61
2.2.3. Методы статистической обработки данных.....	65
ГЛАВА 3. Структура нарушений сна у женщин русской и бурятской этнических групп в климактерическом периоде	67
ГЛАВА 4. Особенности циркадных ритмов секреции мелатонина у женщин в климактерическом периоде	70
4.1. Особенности циркадных ритмов секреции мелатонина у женщин русской и бурятской этнических групп без патологий сна в разных фазах климактерического периода.....	70

4.2. Особенности циркадных ритмов секреции мелатонина у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в разных фазах климактерического периода.....	73
4.3. Особенности циркадных ритмов секреции мелатонина у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в разных фазах климактерического периода.....	76
ГЛАВА 5. Полиморфный вариант <i>3111T/C</i> гена <i>Clock</i> у женщин в климактерическом периоде.....	79
5.1. Характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфного варианта <i>3111T/C</i> гена <i>Clock</i> у женщин русской и бурятской этнических групп в климактерическом периоде.....	79
5.2. Ассоциация полиморфного варианта <i>3111T/C</i> гена <i>Clock</i> с десинхронизацией циркадных ритмов мелатонина у женщин русской и бурятской этнических групп в климактерическом периоде.....	84
ГЛАВА 6. Липидный обмен и функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин в климактерическом периоде.....	89
6.1. Закономерности изменений состояния липидного обмена и системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин русской и бурятской этнических групп без патологий сна в разных фазах климактерического периода.....	89
6.2. Закономерности изменений состояния липидного обмена и системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в разных фазах климактерического периода.....	108
6.3. Закономерности изменений состояния липидного обмена и системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в разных фазах климактерического периода.....	122

ГЛАВА 7. Анализ изменения функциональных связей метаболических показателей у женщин русской и бурятской этнических групп с нарушениями сна в климактерическом периоде.....	133
ГЛАВА 8. Оценка вклада мелатонина, показателей липидного обмена и системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в формирование нарушений сна у женщин русской и бурятской этнических групп в климактерическом периоде.....	158
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	174
ВЫВОДЫ.....	193
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	197
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	199

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Научные исследования, связанные со старением занимают одно из ведущих мест в современной фундаментальной и клинической медицине. Определенным рубежом в инволюции организма является утрата репродуктивной функции, что может приводить к целому ряду патологических изменений со стороны многих органов и систем [Дедов И.И., Калинин С.Ю., 2006; Юренева С.В. и др., 2014]. В результате гормональных сдвигов в организме имеют место адаптационные процессы, важнейшую роль в которых на метаболическом уровне принадлежит процессам свободнорадикального окисления [Колесникова Л.И., 1993; Мадаева И.М., 2009; Даренская М.А., 2014], интенсификация которых с возрастом более выражена у женщин [Campesi I. et al., 2016].

Учитывая гормонально-метаболические изменения у женщин во время и после наступления менопаузы, частота проблем со сном в данном возрастном периоде увеличивается по сравнению с репродуктивной фазой и составляет в пременопаузе 16-42%, а в постменопаузе 35%-60%, значительно снижая качество жизни женщин данного возрастного периода [Xu Q. et al., 2014].

Известно, что цикл «сон-бодрствование», наравне со многими физиологическими и метаболическими процессами в организме управляются циркадной системой, одним из элементов которой является гормон мелатонин [Анисимов В.Н., Виноградова И.А., 2008; Feng D. et al., 2012; Eckel-Mahan K. et al., 2013]. Результаты многочисленных исследований указывают на снижение ночного пика концентрации мелатонина с возрастом [Okatani Y. et al., 2000; Touitou Y., 2001; Zhao Z.Y. et al. 2002; Magri F. et al., 2004; Коркушко О.В. и др., 2007; Toffol E. et al., 2014]. Проведенными к настоящему времени исследованиями показано, что у людей, страдающих инсомническими расстройствами уровень мелатонина значимо ниже [Haimov N. et al., 1995; Leger D. et al., 2004; Braam W. et al., 2008; Pandi-Perumal S. R. et al., 2008; Meliska C.J. et al., 2011; Xie Z. et al., 2017].

Учитывая многообразные биологические функции мелатонина, в т.ч. антиоксидантную [Yonei Y. et al., 2010; Tordjman S. et al., 2017], значительные изменения его секреции могут играть важную роль в развитии окислительного стресса, наиболее выраженного при патологическом климаксе [Абусуева З.А., 2006; Palmieri V. et al., 2007; Pulvirenti D. et al., 2007; Гилева В.В., 2009; Подгорнова Н.А., Гречканев Г.О., 2010; Sanchez-Rodriguez M.A., 2012; Mendoza C.C. et al., 2013; Khalfa A. et al., 2017]. Большинство работ о влиянии депривации сна на свободнорадикальные процессы являются экспериментальными [Ramanathan L. et al., 2002; 2010; Gopalakrishnan A, Cirelli C., 2004; Suer C. et al., 2011; Mathangi D.C. et al., 2012; Thamaraiselvi K. et al., 2012]. В то же время, основная часть исследований на человеке посвящена ассоциации окислительного стресса с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) [Мадаева И.М., 2009; Passali G. et al., 2015] и совсем мало работ, касающихся влияния инсомнии на процессы липопероксидации [Nachul D.E. et al., 2006; Gulec M., et al., 2012; Liang B. et al., 2013]. К настоящему времени выявлена взаимосвязь инсомнии не только с психическими заболеваниями [Голенков А.В. и др., 2011; Ковров Г.В. и др., 2016], но и ожирением [Janson C. et al., 2001; Струева Н.В. и др., 2014], сердечно-сосудистой патологией [Sofi F. et al., 2014], нарушениями углеводного обмена [Meisinger C. et al., 2005; Suarez E., 2008; Liu R. et al., 2011; Xi B. et al., 2014], риск развития которых возрастает с наступлением менопаузы, в результате чего возникает коморбидность и, как следствие, утяжеление нарушений соматического здоровья женщины.

Выраженность негативных эффектов хронической депривации сна обладает высокой и стабильной индивидуальной вариабельностью, что предполагает вклад в нее генетических факторов [Van Dongen H.P. et al., 2003; Bliese P.D. et al., 2006; Spaeth A.M. et al., 2012]. Одним из генов, детерминирующих циркадные ритмы, является ген *Clock* (Circadian locomoter output cycles protein kaput) [Palagini L. et al., 2014]. Наиболее изученной в настоящее время является однонуклеотидная замена в 3'-нетранслируемой области гена *Clock* (3111T/C (rs1801260)) в различных популяциях мира. Одними исследованиями показана взаимосвязь

данного полиморфизма с психическими расстройствами [Benedetti F. et al., 2008; Lee K.Y. et al., 2010], ожирением [Galbete C. et al., 2012], онкологией [Karantanos T. et al., 2013], хронотипом человека [Katzenberg D. et al., 1998; Mishima K. et al., 2005; Friedman L. et al., 2009; Choub A. et al., 2011], инсомническими расстройствами [Serretti A. et al., 2003; Benedetti F. et al., 2007], другими работами эти ассоциации не подтверждены [Desan P. et al., 2000; Robilliard D.L. et al., 2002; Bailer U. et al., 2005; Paik J.W. et al., 2007; Pedrazzoli M. et al., 2007; Monteleone P. et al., 2008; Voinescu B. et al., 2009; Antypa N. et al., 2012], что свидетельствует о влиянии этнического фактора на взаимосвязь патологических состояний с полиморфизмом *3111T/C* гена *Clock*.

Благодаря проведенным к настоящему времени сомнологическим исследованиям, стало ясно, что, как распространенность и структура нарушений сна, так и его характеристики зависимы от этнической принадлежности [Bixler E.O. et al., 2002; Riedel B.W. et al., 2004; Jean-Louis G. et al., 2007; Kravitz H. et al., 2008; 2011; Hall M.H. et al., 2009; Ruitter M.E. et al., 2010; Chapman D.P. et al., 2011; Pigeon W.R. et al., 2011; Singareddy R. et al., 2012; Grandner M.A. et al., 2013]. Наравне с этим, имеются данные, свидетельствующие о более низких уровнях мелатонина у представителей азиатской расы по сравнению с европеоидами [Wetterberg L. et al., 1979; 1986; Higuchi S. et al., 2007]. Большим количеством исследований показана этноспецифичность и процессов свободнорадикального окисления, как у здоровых людей, так и при различных патологических состояниях [Feairheller D.L. et al., 2011; Колесникова Л.И. и др., 2012; Morris A.A. et al., 2012; Первушина О.А., 2013; Цыренов Т.Б., 2013; Даренская М.А., 2014; Lammertyn L. et al., 2015; Даржаев З.Ю., 2017; Курашова Н.А., 2017].

Учитывая вышеизложенное, актуальным представляется исследование хронобиологических аспектов нарушений сна и их ассоциации с полиморфизмом *3111T/C* гена *Clock* в зависимости от расовой принадлежности, а также изучение процессов системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ-АОЗ) при данных нарушениях для понимания механизмов патогенеза нарушений сна, разработки научно обоснованных, дифференцированных

оздоровительных программ и лечебных мероприятий для представительниц различных народностей.

Цель работы - раскрыть закономерности формирования клинко-функциональных и генетико-метаболических изменений у женщин с нарушениями сна разных этнических групп для разработки диагностических моделей и перспективных направлений патогенетической коррекции нарушений сна в климактерическом периоде.

Задачи исследования:

1. выявить структуру и характер нарушений сна у женщин европеоидной и монголоидной рас в разных фазах климактерического периода;
2. определить особенности циркадной ритмики секреции мелатонина в слюнной жидкости у женщин европеоидной и монголоидной рас в разных фазах климактерического периода;
3. провести сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* у женщин европеоидной и монголоидной рас в климактерическом периоде;
4. провести анализ ассоциации полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* с циркадным профилем секреции мелатонина у женщин европеоидной и монголоидной рас в климактерическом периоде;
5. изучить состояние липидного обмена и системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин европеоидной и монголоидной рас в разных фазах климактерического периода;
6. провести анализ функциональных взаимосвязей между показателями липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонином у женщин европеоидной и монголоидной рас в разных фазах климактерического периода;
7. определить наиболее информативные показатели метаболической системы при нарушениях сна с разработкой диагностических моделей для представительниц европеоидной и монголоидной рас в разных фазах климактерического периода;

8. выявить перспективные направления воздействия на патогенетические механизмы при коррекции нарушений сна в климактерическом периоде с учетом этнического фактора.

Научная новизна

Новыми являются данные о частоте и характере нарушений сна в климактерическом периоде у женщин русского и бурятского этноса. Выявлены различия по характеру нарушений сна между фазами климактерия у представительниц русской этнической группы, заключающиеся в большей частоте жалоб на трудности засыпания и трудности утренних пробуждений в перименопаузальном периоде и частые ночные пробуждения и СОАС в постменопаузе. Установлены межэтнические различия в перименопаузе с большей частотой жалоб на трудности засыпания и трудности утренних пробуждений у представительниц русского этноса и частых ночных пробуждений и СОАС у женщин бурятской этнической группы.

Впервые показаны особенности циркадного ритма мелатонина в течение суток у женщин в различные фазы климактерического периода, в зависимости от этнической принадлежности. У женщин русской этнической группы в перименопаузе обнаружено смещение пика секреции мелатонина на ранние утренние часы со сниженным его уровнем в вечерние и ночные часы. У пациенток бурятского этноса вне зависимости от фазы климактерия выявлено снижение секреции мелатонина в течение суток.

Установлено, что при инсомнии в сочетании с СОАС в перименопаузе вне зависимости от этнической принадлежности повышается уровень общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП). В постменопаузе дислипотеидемия более выражена у пациенток русской этнической группы.

Впервые показано функциональное состояние системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин в климактерическом периоде в этническом аспекте. Установлено, что климактерический период сопровождается развитием окислительного стресса, степень тяжести которого нарастает по мере прогрессирования менопаузы и более

выражена у русских женщин. В перименопаузе у пациенток русского этноса при инсомнии выявлено накопление первичных и промежуточных продуктов липопероксидации, при инсомнии в сочетании с СОАС – только промежуточных. У пациенток – буряток при инсомнии отмечено накопление субстратов с сопряженными двойными связями (Дв.Св.), диеновых конъюгатов (ДК) и кетодиенов-сопряженных триенов (КД-СТ) со снижением уровня α -токоферола и активности супероксиддисмутазы (СОД), а при сочетании с СОАС отмечено повышение субстратов и первичных продуктов ПОЛ со сниженной активностью СОД. В постменопаузе у женщин русской этнической группы инсомния сопровождается высоким уровнем субстратов, первичных и конечных продуктов ПОЛ, а при сочетании с СОАС – только активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП). У пациенток бурятской этнической группы как при инсомнии, так и в сочетании с СОАС отмечено накопление конечных продуктов липопероксидации. Установлено, что окислительный стресс при нарушениях сна более выражен у представительниц бурятского этноса.

Приоритетными являются данные о частоте генотипов и аллелей полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* в межэтническом аспекте и в зависимости от наличия сомнологической патологии. Выявлено, что аллель с измененной последовательностью *3111C* в выборке русских встречается чаще, чем в выборке бурят. Показана большая распространенность генотипа *TT* и аллеля *3111T* гена *Clock* у русских женщин с инсомнией и ассоциация *3111T* аллеля с повышенным уровнем мелатонина в 06.00-07.00ч., что позволяет рассматривать данный аллель как прогностический в формировании инсомнических расстройств у женщин русского этноса.

Установлено изменение функциональных взаимосвязей между показателями липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонином у женщин с нарушениями сна, свидетельствующие о напряжении метаболических процессов и поиске адекватных режимов регуляции, направленных на сохранение гомеостаза в изменившихся условиях.

С помощью многофакторного дискриминантного анализа показано преобладание вклада компонентов системы АОЗ над параметрами липидного обмена и процессов липопероксидации в различие между основными и контрольными группами у представительниц обеих этнических групп вне зависимости от фазы климактерия, что свидетельствует о напряженной работе системы АОЗ в ответ на изменения свободнорадикального гомеостаза у женщин при нарушениях сна.

Разработана концептуальная схема формирования нарушений сна у представительниц русской и бурятской этнических групп, согласно которой можно предположить применение терапии: 1) препаратами мелатонина в вечерние часы и светотерапии в ранние утренние часы с целью нормализации и сдвига хронобиологических ритмов секреции мелатонина у женщин русской этнической группы – носителей *3111T* аллеля гена *Clock*; 2) препаратами мелатонина с целью повышения общего уровня гормона у пациенток бурятского этноса; 3) препаратами антиоксидатного ряда, а при коморбидности инсомнии и СОАС также специфической терапии, направленной на устранение нарушений дыхания во время сна вне зависимости от этнической принадлежности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты диссертационной работы расширили существующие представления о роли одного из регуляторов цикла «сон-бодрствование» - мелатонина в формировании нарушений сна в двух этнических группах Восточной Сибири.

Полученные новые сведения о роли полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* в регуляции хронобиологических ритмов могут быть использованы в качестве дополнительного критерия для оценки предрасположенности к инсомническим расстройствам у женщин русской этнической группы, проживающей на территории Восточной Сибири, и служить основой для дальнейшего изучения системы циркадных генов и их продуктов.

Межэтнические различия в функционировании системы «ПОЛ-АОЗ» и выявленные изменения хронобиологических ритмов секреции мелатонина

явились основанием для разработки перспективных направлений патогенетически обоснованных методов таргентной коррекции нарушений сна в зависимости от фазы климактерического периода и этнической принадлежности. Создание многомерных математических моделей для оценки нарушений сна у представительниц русской и бурятской этнических групп представляет собой основу для конструирования персонализированных вариантов лечебных мероприятий и реабилитационных программ.

Материалы диссертации внедрены в учебные процессы кафедр нормальной физиологии, патологической физиологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, включены в работу Инновационного центра ФГБНУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Работа проводилась в соответствии с тематическими планами НИР ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ», а также при поддержке грантов Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-65587.2010.7 (2010-2011 гг.), НШ-494.2012.7 (2012-2013 гг.)), гранта РФФИ (№16-34-00093_мол_а (2016-2017 г.)), гранта Президента для государственной поддержки молодых российских ученых (МК-3615.2017.4 (2017 г.)).

Методология и методы исследования

Использованы спектрофотометрические (определение уровня компонентов липидного спектра, субстратов и продуктов липопероксидации, параметров антиоксидантной защиты), спектрофлюорометрические (определение концентрации продуктов липопероксидации, параметров антиоксидантной защиты), иммуноферментные (определение содержания мелатонина), молекулярно-генетические, статистические методы исследования. Указанные методы были применены при обследовании 542 женщин климактерического периода и 57 женщин репродуктивного возраста основных этнических групп, проживающих на территории Восточной Сибири.

Положения, выносимые на защиту

1. В перименопаузальном периоде для пациенток русского этноса характерны пресомнические (трудности засыпания) и постсомнические (трудности утренних пробуждений) расстройства, для пациенток бурятской этнической группы - интрасомнические нарушения (частые ночные пробуждения) и СОАС. В постменопаузе межэтнические различия в характере нарушений сна нивелируются.

2. Нарушения сна у пациенток русской этнической группы в перименопаузальном периоде ассоциированы со смещением пика секреции мелатонина на ранние утренние часы, у женщин бурятского этноса вне зависимости от фазы климактерического периода – со снижением его уровня в вечерние и ночные часы.

3. Полиморфный вариант *3111T/C* гена *Clock* ассоциирован с нарушениями сна только у женщин русского этноса. Прогностическим аллелем формирования инсомнических расстройств является мажорный аллель – *3111T*.

4. При течении климактерического периода, не отягощенном сомнологической патологией, адаптационные возможности представительниц бурятского этноса выше по сравнению с женщинами русской этнической группы, что заключается в менее выраженном развитии дислиппротеидемии и окислительного стресса, в то время как при климактерическом синдроме, сопровождающемся нарушениями сна, у них более выражены дизадаптационные процессы, о чем свидетельствует большая степень тяжести окислительного стресса.

Степень достоверности

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом выполненных исследований, с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

Апробация результатов

Материалы диссертации обсуждены и представлены на научных заседаниях ученого совета ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Основные результаты работы представлены на: II Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Экспериментальные подходы в решении медико-биологических проблем» (Иркутск, 2011); XIV Международном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2012); Научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению нарушений сна в клинике внутренних болезней» (Иркутск, 2012); Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012; 2013); Международной крымской конференции «Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии» (Судак, Украина, 2012; 2013; Пицунда, Абхазия, 2014); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии» (Москва, 2012; 2014; 2016); I Всероссийской научной конференции молодых ученых медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века» (Москва, 2012); III Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Человек: здоровье и экология» (Иркутск, 2013); XX Международном конгрессе «Болезни органов дыхания» (Казань, 2013); 15 World Congress of Human Reproduction (Venezia, Italy, 2013); Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты репродуктологии» (Иркутск, 2014; 2016; 2017); Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 2014; 2016); 14 World Congress on Menopause (Cancun, Mexico, 2014); 22 Congress of the European Sleep Research Society (Tallin, Estonia, 2014); 8 Congress of the Asian Sleep Research Society (Kerala, India, 2014); 10 European Congress on Menopause and Andropause (Madrid, Spain, 2015); World Congress on Sleep Medicine (Seoul, Korea, 2015; Prague, Czech Republic, 2017); I Международной молодежной научно-практической конференции «Россия-Монголия» (Иркутск, 2016); Всероссийской конференции и Школе-семинаре «Роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе

распространенных патологий» (Иркутск, 2016); XIX Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2017).

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в сборе материала, получении исходных данных, обработке и интерпретации полученных данных, апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе, оформлении текста докторской диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 59 работ, в том числе - 42 публикации в ведущих научных рецензируемых журналах определенных ВАК Минобрнауки РФ, одна глава в коллективной монографии.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 259 страницах, иллюстрирована 23 таблицами, 62 рисунками и состоит из введения, восьми глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Список цитированной литературы включает 566 наименований, из них 131 - на русском и 435 на иностранном языках.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕНЕТИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ У ЖЕНЩИН В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ СНА В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Патофизиологические механизмы климактерического синдрома

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 [Vanwesenbeeck I. et al., 2001]. Признаками менопаузы являются истощение фолликулярного аппарата яичников, снижение его функциональной активности, изменения в отношениях между уровнями гормонов, снижение уровня эстрогена, ановуляция [Сметник В.П., 2006; Hale G.E. et al., 2013].

В климактерии выделяют следующие фазы:

- пременопауза (начинается с момента нарушения ритма менструаций, симптомов эстроген-дефицитного состояния и повышения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), заканчивается с последней менструацией; продолжительность может варьировать от 2 до 10 лет);
- менопауза (последняя самостоятельная менструация, дату которой устанавливают ретроспективно, а именно после 12 месяцев отсутствия менструации);
- перименопауза (период, объединяющий пременопаузу и 1-й год после менопаузы или 2 года после последней самостоятельной менструации);
- постменопауза (период времени, следующий за менопаузой, независимо от того наступила ли она спонтанно (естественно) или была индуцирована до почти полного прекращения функции яичников; заканчивается в 65–69 лет).

Также выделяют преждевременную менопаузу (прекращение менструации в возрасте 36-39 лет) и раннюю менопаузу (прекращение менструаций в возрасте 40-44 года) [Кулаков В.И. и др., 2009].

Основой для репродуктивного старения женского организма является снижение количества фолликулов в яичниках вследствие их атрезии, процесс которой ускоряется после 37 лет. При этом в фолликулах уменьшается число слоев гранулезы и тека-клеток, что приводит к снижению выработки эстрадиола, прогестерона, тестостерона, ингибинов А и В [O'Neill S. et al., 2014]. Снижение синтеза в гранулезных клетках фолликулов ингибина по механизму обратной связи способствует повышению уровня ФСГ, причем содержание данного гонадотропина начинает повышаться задолго до перименопаузы при базальных уровнях лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола в крови [Gougeon A. et al., 1994; Welt C. et al., 1999]. Также показано, что снижение концентрации антимюллера гормона с 60%-ой вероятностью прогнозирует наступление менопаузы в течение 5 лет, и данная связь является более тесной, чем ассоциация измененного уровня ФСГ и наступления климактерия [Kim C. et al., 2017]. Переход от репродуктивной фазы в менопаузу также ассоциирован с падением уровней в крови тестостерона и сульфат-дегидроэпиандростерона [Davison S. L. et al., 2005; Spencer J.V. et al., 2007]. Изменения уровня гонадотропинов в гипофизе приводят к изменениям продолжительности менструального цикла и ановуляции, что является единственным клиническим признаком наступления менопаузы. Такие факторы как ранние нарушения эндокринно-обменных процессов, наследственность, курение, стрессы, недостаточное питание, прием гормональных контрацептивов оказывает влияние на время прекращения менструации [Сметник В.П., 2017].

Дефицит яичниковых гормонов запускает развитие компенсаторно-приспособительных механизмов, ведущая роль в которых принадлежит надпочечникам, начинающим продуцировать повышенное количество андрогенов, переходящих посредством ароматизации в подкожной жировой клетчатке в эстрогены. Показано, что у постменопаузальных женщин основным эстрогенным гормоном, циркулирующим в периферическом кровотоке является эстрон [Vihma V. et al., 2016; Hetemäki N. et al., 2017].

Дефицит половых стероидов сопровождается развитием нейроэндокринных изменений, в частности, изменение функции гипоталамической и лимбической систем и секреции нейрого르몬ов. Данный механизм заключается в снижении допаминергического и увеличении норадренэргического тонуса, что связано со снижением активности опиодэргической системы [Freedman R.R., 2005]. Нарушение эндокринного равновесия в менопаузе может вызывать приливы, раздражительность, бессонницу, урогенитальные расстройства, а также повышает риск развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, что в свою очередь осложняет физиологическое течение климактерия. Данный симптомокомплекс принято называть климактерическим синдромом (КС) [Тихомиров А.Л., 2003].

При климактерическом синдроме выделяют 3 типа нарушений:

- вегетососудистые (гипергидроз, головные боли, приливы, озноб, головокружения, тахикардия, симпатoadреналовые и вагоинсулярные кризы);
- эмоционально-психические (раздражительность, сонливость, тревога, депрессия, снижение настроения, внимания, ухудшение памяти);
- обменно-эндокринные (средневременные (урогенитальные симптомы, изменения кожи и ее придатков) и поздние (сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз)) [Прилепская В.Н., 2017].

Согласно проведенным исследованиям, у постменопаузальных женщин встречаемость тех или иных симптомов климактерического синдрома выше, чем в перименопаузе [Islam M.R. et al., 2015; Yim G. et al., 2015; Ruan X. et al., 2017]. Вегетососудистые нарушения встречаются у 40-80% менопаузальных женщин. Их средняя продолжительность составляет 7,4 года, что повышает риск развития обменно-эндокринных нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний [Изможерова Н.В. и др., 2007; Shen L. et al., 2017; Wang N. et al., 2017; Yihua L. et al., 2017]. Вазомоторные расстройства в климаксе наиболее ярко представлены приливами с частотой около 75% и ночной потливостью, встречающуюся у 67% женщин с климактерическим синдромом [Al-Safi Z.A. et al., 2014; Santoro N. et al., 2015]. Психоэмоциональные расстройства сопровождают течение климактерия у

50-70% женщин [Столярова У.В. и др., 2013]. Более того, наличие гиперпролактинемии способно усугублять проявления климактерического синдрома [Мальцева Л.И. и др., 2007].

В зависимости от наличия психоэмоциональных и вазомоторных расстройств, климактерический синдром может быть легкой, средней или тяжелой степени тяжести. У практически здоровых женщин отмечается легкое и менее продолжительное течение климактерического синдрома, в то время как у пациенток с хроническими соматическими заболеваниями и психосоматическими расстройствами климактерический синдром протекает атипично и более продолжительно, значительно нарушая общее состояние здоровья женщины на длительное время и тем самым, снижая качество жизни [Сметник В.П., 2017], что требует разработки рекомендаций профилактических и лечебных мероприятий для данной когорты населения.

1.2. Физиология и патология сна у женщин в климактерическом периоде

Сон представляет собой периодически наступающее, естественное физиологическое, состояние человека, характеризующееся цикличностью, периодичностью, существенным ограничением двигательной активности, снижением тонуса мышц опорно-двигательного аппарата и снижением реакции на стимулы. Примерно треть своей жизни человек проводит во сне, полноценность которого определяет общий уровень здоровья и качества жизни, измеряемые в показателях социального, психического, эмоционального и физического благополучия [Вейн А.М., 2000].

В настоящее время сон рассматривают как активное состояние, как сложный функциональный и хронобиологический процесс. В норме ночной сон человека включает последовательную смену стадий фаз медленного (ФМС) и быстрого (ФБС) сна, что в целом составляет завершённый цикл сна. ФМС включает в себя 4 стадии: дремота (I стадия), во время которой на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) постепенно исчезает α -ритм расслабленного

бодрствования и одновременно возникают медленные движения глазных яблок; II стадия характеризуется появлением на ЭЭГ разрядов σ -ритма или «сонных веретен» и вертекс-потенциалов, двухфазовых волн с амплитудой около 200 мкВ на общем фоне электрической активности амплитудой 50-75 мкВ, а также К-комплексов (вертекс-потенциал с последующим «сонным веретеном»), движения глаз не наблюдаются; III и IV-стадии («дельта-сон») являются более глубокими стадиями сна и характеризуются появлением высокоамплитудных медленных волн на ЭЭГ в диапазоне δ -ритма с амплитудой выше 75 мкВ, отсутствуют движения глаз. ФМС сменяется ФБС, для которой характерна десинхронизированная смешанная активность на ЭЭГ: быстрые низкоамплитудные ритмы, которые могут чередоваться с низкоамплитудными медленными и с короткими вспышками альфа-ритма, пилообразными разрядами, появляются быстрые движения глазных яблок при закрытых веках. Ночной сон обычно состоит из 4-6 завершённых циклов, каждый из которых начинается с первых стадий «медленного» сна и завершается «быстрым» сном. Длительность цикла у здорового человека относительно стабильна и составляет 90-100 минут. Общая продолжительность ночного сна составляет 6,5-8,5 часов, из которых первая стадия сна занимает 2-5%, вторая стадия колеблется от 45 до 55%, дельта-сон - 13-23%, быстрый сон - 20-25% [Carskadon M.A., Dement W.C., 1994]. ФМС – это период восстановления мозгового гомеостаза, при этом активизируются анаболические процессы в различных органах и тканях организма, например синтез фосфатергических соединений («накопителей энергии»), гормона роста, белков и нуклеиновых кислот. В условиях медленного сна переработка информации мозгом не прекращается, а изменяется: от обработки экстероцептивных (внешних) мозг переходит к обработке интероцептивных (внутренних) импульсов. Вызывают интерес предположения, что «медленный» сон, особенно его стадии, сопровождающиеся дельта-ритмом («дельта-сон»), играют важную роль в процессах запоминания. Во время глубокого сна происходит упорядочивание и запоминание поступившей в период бодрствования информации. У испытуемых при лишении сна и дельта-

сна значительно ухудшается память и снижается внимание [Судаков К.В., 1997]. Таким образом, функция медленного сна включает не только восстановительные процессы (гомеостаз мозговой ткани), но и оптимизацию управления внутренними органами [Pigarev I.N., Kastner S., 1997]. Основная функция ФБС - функция психической адаптации. Во время «быстрого» сна происходит восстановление объемов кратковременной памяти, эмоционального равновесия, нарушенной системы психологических защит [Jouvet M., 1994].

Изменения в работе цикла «сон-бодрствование» могут происходить под действием ряда факторов, в том числе и с нарастанием возраста, связанное, в первую очередь, с дегенерацией нейронов головного мозга. У людей пожилого возраста отмечается удлинение латентного периода сна, увеличение числа спонтанных пробуждений, времени бодрствования в течение ночи, и времени нахождения в постели после утреннего пробуждения [Carrier J. et al., 1999]. Параллельно с этим, происходит увеличение процентной представленности поверхностных стадий и редукция глубоких стадий ФМС (до 5-10% от общей продолжительности сна), смещение представленности I стадии ФМС ко второй половине ночи. С возрастом различия в представленности ФБС между циклами сна «стираются», и отмечается слабая тенденция к увеличению этой фазы во второй половине ночи [Maggio M. et al., 2013].

Исследование гендерных особенностей структуры сна при дефиците половых стероидов показало большее число пробуждений, большую длительность I стадии ФМС и меньшую представленность глубоких стадий ФМС и ФБС у женщин по сравнению с мужчинами, что свидетельствует о большей фрагментированности, нарушении сегментарной организации и ухудшении эффективности сна [Левин Я.И. и др., 2005]. Данные изменения могут быть обусловлены как дегенеративными процессами в головном мозге при физиологическом старении, так и инволютивными гормонально-метаболическими изменениями при наступлении менопаузы.

Проведенными к настоящему времени исследованиями показан прямой седативный эффект прогестерона посредством стимуляции бензодиазипиновых

рецепторов, что способствует продукции гамма-аминомасляной кислоты - важнейшего тормозного медиатора головного мозга, ответственного за наступление сна и, возрастное снижение уровня данного гормона может способствовать увеличению продолжительности засыпания [Manber R. et al., 1999]. Помимо прогестерона на качество сна оказывают влияние и эстрогены, способствующие увеличению продолжительности ФБС, уменьшению латенции ко сну и общего количества спонтанных пробуждений в течение ночи, увеличивая общую продолжительность сна [Manber R. et al., 1999; Hollander L. et al., 2001]. Данные характеристики сна «страдают» при наступлении менопаузы и улучшаются при проведении заместительной гормональной терапии [Antonijevic I.A. et al., 2000; Montplaisir J. et al., 2001; Moe K.E. et al., 2001, Saletu-Zyhlarz G. et al., 2003]. Фрагментация сна и увеличение представленности поверхностных стадий может быть следствием недостаточного снижения ночной температуры тела, возникающего при дефиците эстрогенов, являющихся участниками процессов терморегуляции [Freedman R.R. et al., 1996].

Работами зарубежных исследователей также показано, что менопауза ассоциируется с более ранним пиком выработки кортизола во время сна [Мое К.Е. et al., 2001; Prinz P. et al., 2001], который в норме регистрируется в утреннее время после пробуждения [Keefe J.R. et al., 2017]. Наравне с этим, у пожилых людей, имеющих высокий уровень кортизола отмечается низкая эффективность сна, сокращение длительности II, III и IV стадий сна и большая бета-активность ЭЭГ в течении ФМС [Prinz P.N. et al., 2000].

Учитывая гормонально-метаболические изменения у женщин во время и после наступления менопаузы, частота проблем со сном в данном возрастном периоде увеличивается по сравнению с репродуктивной фазой и составляет в пременопаузе 16-42%, а в постменопаузе 35%-60% [NIH, 2005; Xu Q. et al., 2014]. В ряде исследований показано, что перименопаузальные женщины чаще предъявляют жалобы на нарушение сна, чем женщины в пременопаузе [Baker A. et al., 1997; Kuh D.L. et al., 1997]. Несмотря на то, что постменопауза создает независимые риски для развития нарушений сна по сравнению с пременопаузой

[Guidozzi F., 2013], исследованиями на женщинах монголоидной расы [Chung K.F. et al., 2006; Cheng M.H. et al., 2008] и латиноамериканках [Blumel J.E. et al., 2012] не выявлено каких-либо различий по частотным характеристикам нарушений сна в зависимости от фазы климактерия. Исследование G.W. Pien с соавт. (2008), в которое были включены женщины европеоиды и афроамериканки показало противоположные результаты - большой риск развития сомнологической патологии в пременопаузе [Pien G.W. et al., 2008]. Полученные разнонаправленные результаты могут быть обусловлены этнической принадлежностью. Так, у женщин азиаток отмечается меньшее проявление вазомоторных симптомов по сравнению с европеоидами [Fu S.Y. et al., 2003].

Наиболее частыми нарушениями сна у женщин в климактерическом периоде являются инсомния и СОАС [Eichling P.S. et al., 2005; Ameratunga D. et al., 2012].

По определению Международной классификации расстройств сна 2005 года инсомния представляет собой клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих, несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна, и проявляющихся нарушениями дневной деятельности различного вида. Клиническая феноменология нарушений сна при инсомнии включает пресомнические (трудности начала сна, при которых продолжительность засыпания превышает 30 минут), интрасомнические (частые ночные пробуждения с продолжительностью времени бодрствования в период сна более 30 минут) и постсомнические расстройства (ранние утренние пробуждения с невозможностью последующего засыпания). Также выделяют три типа инсомнии в зависимости от длительности периода нарушения сна - транзиторную или ситуационную (длительность менее 1 недели), острую (длительность менее трех недель) и хроническую (длительность более трех недель) [Полужтков М.Г., 2016]. Частота инсомнии в популяции составляет 9-15% [Левин Я.И. и др., 2004; Lichstein K.L. et al., 2016] и данная патология чаще выявляется у женщин [Ancoli-Israel S. et al., 1999; Roberts R.E. et al., 1999; Ohayon M.M., 2002; Kravitz H.M. et

al., 2003; Zhang B. et al., 2006; Fok M. et al., 2010; Gureje O. et al., 2011; Pedraza S. et al., 2012] и гендерные различия в частоте нарушений сна становятся все более значимыми с возрастом [Owens J.F. et al., 1998; Camhi S.L. et al., 2000].

Базовая модель патогенеза инсомнии рассматривает три группы факторов, «повинных» в развитии данной патологии — предрасполагающих, провоцирующих и поддерживающих и называется моделью «3-х П». К предрасполагающим факторам относят:

- биологические факторы, отражающие гиперактивность стрессовых систем организма (снижение активности тормозных нейротрансмиттерных систем, десинхронизация ритмов ЭЭГ с повышением активности в бета-спектре и снижением активности волн дельта- и гамма-диапазонов, повышенный тонус симпатической нервной системы, изменение профиля секреции гормонов, усиление метаболизма в течение суток, усиление частоты сердечных сокращений со снижением вариабельности сердечного ритма);

1. психологические факторы (повышенная тревожность, эмоциональность, ипохондричность);

2. социальные факторы (сменная и ночная работа, частая смена часовых поясов, низкий социоэкономический статус, семейный анамнез);

3. поведенческие факторы (нарушение гигиены сна, алкоголь, курение, низкий уровень физической активности).

Провоцирующим фактором развития инсомнии может выступать любое стрессовое событие, сопровождающееся эмоциональной гиперактивацией. При наличии предрасполагающих факторов, при высокой интенсивности или продолжительности стресса проявляются поддерживающие факторы, представленные проявлениями соматической и корковой гиперактивации (преобладание тонуса симпатической нервной системы, дисбаланс тормозных и активирующих систем головного мозга) [Spielman A. et al., 1987; Полуэктов М.Г., 2016].

При наступлении менопаузы причинами инсомнии становятся гормональные и метаболические изменения, являющиеся для женского организма стрессовыми.

По данным В. Phillips с соавт. (2005) основным симптомом инсомнии у женщин в постменопаузе (физиологической или хирургической) является затрудненное засыпание [Phillips V. et al., 2005], в то время как результаты другого исследования указывают на большую частоту ночных пробуждений в данной фазе менопаузы без различий в отношении трудностей засыпания, утренней и дневной усталости между фазами климактерия [Lampio L. et al., 2014]. Достаточно много работ посвящено изучению роли вазомоторных симптомов у менопаузальных женщин в патогенезе инсомнии [Erlik Y., 1981; Woodward S., Freedman R.R., 1994; Kravitz H.M. et al., 2003, 2008, 2011; Zervas I.M. et al., 2009; Polo-Kantola P., 2011; de Zambotti M. et al., 2014; Lampio L. et al., 2014; Voursora E. et al., 2015]. Показано, что наличие вазомоторных симптомов в постменопаузе в 1,85 раз увеличивает риск ночных пробуждений [Voursora E. et al., 2015]. Выявлена взаимосвязь между частотой ночных «приливов» и количеством пробуждений во время сна [Erlik Y., 1981; Woods N.F. et al., 2010; de Zambotti M. et al., 2014]. В постменопаузе даже незначительная частота ночной потливости приводит к пробуждениям, в то время как в перименопаузе только частые приступы ночного пота ассоциированы с данными нарушениями [Lampio L. et al., 2014]. По данным полисомнографического мониторинга у женщин с различным менопаузальным статусом при выраженных вазомоторных реакциях выявляется уменьшение эффективности сна, изменение его «архитектуры» и более продолжительное время бодрствования в течение ночи [Shaver J., 1988; Woodward S., Freedman R.R., 1994; Polo-Kantola P., 2014], хотя не все исследования это подтверждают [Sharkey K.M. et al., 2003; Young T. et al., 2003; Freedman R. et al., 2004]. Нарушение работы цикла «сон-бодрствование» является частью общего нарушения регуляции вегетативного баланса и организации сна у женщин в климактерии. Это подтверждается, с одной стороны, исследованиями, в которых показана ассоциация низкого качества сна со снижением уровня эстрадиола и повышением лютеинизирующего гормона у женщин в менопаузе [Murphy P.J. et al., 2007], с другой стороны, проведенными клиническими исследованиями, подтверждающими положительный эффект

заместительной гормональной терапии на процесс поддержания сна, его продолжительность и эффективность [Kravitz H.M. et al., 2008; Joffe H. et al., 2010].

Еще одним фактором, играющим значительную роль в развитии инсомнии у женщин в менопаузе являются депрессивные расстройства, в патогенезе которых ключевая роль принадлежит нарушению работы серотонинергических мозговых систем (недостаток серотонина в мозге и в рецепторных участках, невозможность серотонина достигать рецепторных участков, пониженный уровень триптофана) [Smagula S.F. et al., 2016; Zang H. et al., 2016]. Большая предрасположенность к депрессиям у женщин обусловлена меньшим содержанием серотонина в головном мозге, уменьшением функциональной активности серотониновых рецепторов 5-HT₂ во фронтальной, париетальной, темпоральной и цингулярной коре [McEwen B.S., 2004; Sassarini D.J., 2016]. Дефицит женских половых гормонов при наступлении менопаузы имеет важнейшую роль в патогенезе депрессий в связи с их нейропротективной ролью, влиянием на синтез и метаболизм всех моноаминов, в наибольшей степени серотонина, участием в созревании многих мозговых функций [Барденштейн Л.М., 2004; Чеботникова Т.В. и др., 2004; Freeman E. et al., 2004; McEwen B.S., 2004; Baldwin M.E. et al., 2005]. Показано, что у постменопаузальных женщин депрессия ассоциирована не только с трудностями засыпания и ранними утренними пробуждениями [Voursour E. et al., 2015], но и ночными пробуждениями [Woods N.F. et al., 2010]. Полисомнография при депрессии указывает на увеличение времени засыпания, увеличение времени бодрствования в период сна, уменьшение общей продолжительности сна, дефицит медленного сна, уменьшение его продолжительности, уменьшение доли медленного сна в общей продолжительности сна, редукция латентности быстрого сна, увеличение продолжительности его первого периода, увеличение числа быстрых движений глаз, увеличение удельного веса быстрого сна, увеличение доли быстрого сна в общем времени сна [Голенков А.В., 2016].

Последствия инсомнии могут быть как социальными (увеличение риска дорожно-транспортных происшествий, снижение производительности труда), так и медицинскими [Мадаева И.М. и др., 2003; Вейн А.М. и др., 2004; Bonnet M.H. et al., 2014]. Наличие инсомнии увеличивает риск развития в дальнейшем психических нарушений, алкоголизма и лекарственной зависимости [Голенков А.В. и др., 2011]. В настоящее время получены данные, что, помимо психических нарушений, инсомния взаимосвязана с ожирением [Janson C. et al., 2001; Струева Н.В. и др., 2014], сердечно-сосудистыми заболеваниями [Mallon L. et al., 2002; Sofi F. et al., 2014], онкологией [Savard J. et al., 2001], бронхиальной астмой [Sundbom F., 2013], нарушениями углеводного обмена [Meisinger C. et al., 2005; Suarez E., 2008; Liu R. et al., 2011; Xi B. et al., 2014], смертностью [Althuis M. et al., 1998; Phillips B. et al., 2005].

Второй по распространенности сомнологической патологией у женщин в климактерии является СОАС - состояние, для которого характерны повторные эпизоды полной (апноэ) или частичной (гипопноэ) обструкции верхних дыхательных путей во время сна, приводящей к полному или частичному прекращению ороназального потока дыхания длительностью не менее 10 секунд, достаточного, чтобы вызвать кратковременную активацию коры головного мозга (arousal) и снижение уровня насыщения гемоглобина кислородом на 4% и более. Основные симптомы СОАС - храп с периодическими остановками дыхания во время сна, повышенная дневная сонливость, снижение концентрации внимания и памяти, утренние головные боли [De Backer W., 2013]. Пациенты с данным патологическим состоянием требуют пристального внимания в связи с множеством последствий, таких как дневная сонливость [Black J., 2003], сердечно-сосудистые заболевания [Стаценко М.Е., 2001; Shahar E. et al., 2001; Мадаева И.М. и др., 2014; Бузунов Р.В. и др., 2016], метаболический синдром [Литвин А.Ю. и др., 2007; Tasali E. et al., 2008], ночной энурез [Коо Р. et al., 2016], снижение работоспособности [Beebe D.W., 2005], дорожно-транспортные происшествия [Sassani A. et al., 2004]. Более того, проведенными к настоящему времени

исследованиями показана коморбидность СОАС с инсомнией [Lavie P., 2007; Beneto A. et al., 2009; Luyster F.S. et al., 2010; Subramanian S. et al., 2011].

Распространенность СОАС варьирует в широких пределах — от 14,7% до 36,5% и зависит от пола и национальности [Yamagishi K. et al., 2010]. Женщины страдают СОАС в 2-8 раз реже, чем мужчины, что обусловлено защитным влиянием на дыхание гормона прогестерона, отложением жира в большей степени в нижних отделах туловища, иной конфигурацией верхних дыхательных путей (большая длина дыхательного тракта, больший объем движений нижней челюсти в дыхательном цикле) [Ye L. et al., 2009; Yamagishi K. et al., 2010]. С наступлением менопаузы риск развития СОАС возрастает [Perez J.A. et al., 2009; Greenblum C.A. et al., 2013; Rodrigues S.M.O. et al., 2014; Shazia J. et al., 2015; Shaver J.L. et al., 2015] по некоторым данным в 19 раз [Peterson A.G. et al., 2001] и гендерные различия в отношении встречаемости данной патологии «стираются» [Ancoli-Israel S., 1989; Ancoli-Israel S. et al., 1996; Young T. et al., 2002; Umlauf M. et al., 2004].

Возрастание частоты клинических симптомов и тяжести СОАС по мере прогрессирования менопаузы, подтвержденные исследованиями зарубежных авторов, связано, прежде всего, с нарастающим дефицитом половых стероидов в женском организме [Bixler E.O. et al., 2001; Young T. et al., 2003; Eichling P.S. et al., 2005; Joffe H. et al., 2010]. 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 [Hudgel D.W., 1994; Kapsimalis F. et al., 2002]. Дефицит эстрогенов, влияя на липидный обмен [Derby C.A. et al., 2009], может приводить к развитию ожирения, являющегося одним из важных факторов развития СОАС [Мадаева И.М., 2009; Kapsimalis F., 2009; Свиряев Ю.В., 2010; Theorell-Haglow J. et al., 2012; Kim N.H. et al., 2013]. Накопление подкожного жира в области грудной клетки и шеи значительно повышает риск коллапса верхних дыхательных путей [Millman R.P. et al., 1995; Deegan P.C. et al., 1996]. Распространенность избыточного веса и

ожирения возрастает по мере прогрессирования климактерия в связи с изменениями гормонального фона [Genazzani A.R. et al., 2006; Abdulnour J. et al., 2012; Dasgupta S. et al., 2012]. Показано влияние дефицита эстрогенов на распределение жировой ткани с увеличением доли абдоминального жира у постменопаузальных женщин [Davis S.R. et al., 2012; Correa K.M. et al., 2014]. Распространенность СОАС в климактерии при ожирении составляет 47%-68% [Dancey D.R. et al., 2001; Correa K.M. et al., 2014; Polesel D.N. et al., 2015]. При проведении полисомнографического мониторинга у таких пациенток выявлено значительное увеличение индекса апноэ/гипопноэ, задержка ФБС, уменьшение продолжительности глубоких стадий сна и снижение его эффективности [Naufel M.F. et al., 2017]. Недавние исследования показали, что вазомоторные симптомы также могут быть факторами риска для развития СОАС даже у женщин с индексом массы тела < 25 [Gao C.C. et al., 2017].

Довольно противоречивые данные получены при проведении клинических исследований по применению заместительной гормональной терапии у женщин с СОАС, что оставляет открытым вопрос о роли женских половых гормонов в развитии данной патологии. По данным большинства исследований выраженность клинических симптомов СОАС значимо уменьшалась [Keefe D.L. et al., 1999; Manber R. et al., 2003; Shahar E. et al., 2003], по другим — разница была не значительна [Polo-Kantola P. et al., 2003], в третьих не обнаружено существенного влияния на число обструктивных апноэ сна [Cistulli P.A. et al., 1994].

При поиске ассоциации остановок дыхания с фазами сна у женщин с СОАС обнаружено, что в 62% случаев они взаимосвязаны только с ФБС, против 35% женщин, у которых высокий индекс апноэ/гипопноэ был зафиксирован не зависимо от фазы сна и положения тела [O'Connor C. et al., 2000]. Было показано, что отрицательное давление, которое обычно ведет к активации мышц — дилататоров глотки во время бодрствования приводит к уменьшению их активности во время ФБС, что позволяет предположить несостоятельность

защитных глоточных рефлексов в ФБС, способствующее спадению верхних дыхательных путей [Shea S.A. et al., 1999].

В обструкции верхних дыхательных путей существенную роль также играют возрастные изменения их структуры и функционального состояния (увеличивается сопротивление мышц и связок, количество окологлоточной жировой ткани, уменьшается диаметр глотки, снижается глоточный рефлекс) [Mortimore I.L., 2000; Shochat T. et al., 2001; Malhotra A. et al., 2006; Eikermann M. et al., 2007; Patil S.P., 2007].

Помимо инсомнических расстройств и СОАС женщины климактерического периода часто жалуются на фибромиалгию - хронический мышечно-скелетный болевой синдром, характеризующийся локальной болезненностью и скованностью мышц, распространяющимися по всему телу, а также повышенной мышечной утомляемостью, которая часто усиливается на фоне проведения физических упражнений. При фибромиалгии отмечается повышенная утомляемость, депрессия, тревожность, когнитивные нарушения, нарушения сна в виде трудностей засыпания и частых ночных пробуждений [Martinez J.E. et al., 1992; Cavalcante A.V. et al., 2006; Blümel J.E. et al., 2012]. Результаты полисомнографического мониторинга указывают на уменьшение представленности глубоких стадий сна, присутствие альфа-ритма на ЭЭГ во время ФМС у пациенток с фибромиалгией [Moldofsky H., 2011]. Ключевую роль в развитии фибромиалгии отводят центральному ноцицептивному нейропептиду в головном мозге - веществу Р, повышение уровня которого вызывает снижение уровня серотонина и дофамина в центральной нервной системе, что ведет к хронизации болевого синдрома и появлению в 80% случаев депрессивной симптоматики [Zubrzycka M. et al., 2000; Wood P.V., 2004; Sommer C. et al., 2008]. Положительные результаты клинических исследований по применению заместительной гормональной терапии у пациенток с фибромиалгией свидетельствуют о важной роли женских половых гормонов в патогенезе данной патологии [Kahn M.F. et al., 2006; Sadreddini S. et al., 2008; Moldofsky H., 2011].

1.3.Хронобиологические аспекты нарушений сна у женщин климактерического периода: роль мелатонина

Большой массив физиологических и метаболических процессов в организме, таких как температура тела, цикл «сон-бодрствование», уровень глюкозы, выработка кортизола, кровяное давление, частота сердечных сокращений, окислительный стресс управляются циркадной системой [Hastings M.H. et al., 2008; Feng D. et al., 2012; Sahar S. et al., 2012; Serón-Ferré M. et al., 2013; Kalsbeek A. et al., 2014; Chen L. et al., 2015], состоящей из центральных часов, локализованных в супрахиазматических ядрах гипоталамуса (СХЯ) и ряда периферических осцилляторов, таких как печень, легкие, надпочечники, фибробластные клетки и другие ткани, которые ежедневно синхронизируются с помощью нервных или гуморальных сигналов [Reppert S.M. et al., 2002; Valenzuela F.J. et al., 2008; Eckel-Mahan K. et al., 2013].

При нарушении работы биологических часов разобщаются связи либо между местными осцилляторами в разных тканях, либо между центральным осциллятором и остальным организмом, что лежит в основе дальнейшего сбоя нейроэндокринных ритмов и поведения [Ковальзон В.М. и др., 2013]. В настоящее время показано, что какие-либо изменения в работе циркадной системы повышают риск развития таких патологических состояний как нарушения сна [Pandi-Perumal S.R. et al., 2007; Morris C.J. et al., 2012; Potter G.D.M. et al., 2016; Phillips A.J.K. et al., 2017; Xie Z. et al., 2017], аффективные расстройства [Dallasperia S. et al., 2009; Rajaratnam S.M.W. et al., 2013; Mondin T.C. et al., 2017], диабет [Mayor S., 2014; Qian J. et al., 2016], онкология [Hansen J., 2006; Fu L. et al., 2013; Huisman S.A. et al., 2015], преэклампсия [Ditiseim A. J. et al., 2013], ожирение [Saderi N. et al., 2013; Pagano E.S. et al., 2017], сердечно-сосудистые заболевания [Takeda N. et al., 2015], репродуктивные нарушения [Gamble K.L. et al., 2013; Zhang W.X. et al., 2016].

Одним из элементов циркадного механизма является вырабатываемый эпифизом гормон мелатонин [Von Gall C. et al., 2005]. Однако, в литературе

встречаются данные по исследованию мелатонина после пинеалэктомии у пациентов репродуктивного возраста, когда уровень гормона в вечернее время снижался, а цикл «сон-бодрствование» сохранялся [Slawik H. et al., 2016]. В настоящее время установлено, что эпифиз не является единственным органом, способным синтезировать мелатонин. Клетки, продуцирующие данный гормон, обнаружены в сетчатке глаза, желудочно-кишечном тракте, костном мозге, дыхательных путях, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке, мочеполовой системе, плаценте и т.д. [Conti A. et al., 2000; Konturek S.J. et al., 2007; Асуиña-Castroviejo D. et al., 2014]. Кроме того, доказан синтез мелатонина в тучных клетках, естественных клетках-киллерах, эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах [Carrillo-Vico A. et al., 2005].

Ритм секреции мелатонина носит четко выраженный циркадный характер. Известно, что у здоровых людей уровень мелатонина начинает повышаться в вечернее время, совпадая с уменьшением уровня освещенности и достигая максимума в середине ночи (02.00-03.00ч.), прогрессивно уменьшаясь к утру [Анисимов В.Н. и др., 2008; Arendt J., 2009; Gooley J.J. et al., 2011; Bartlett D.J. et al., 2013]. При этом эпифиз выступает в качестве универсального посредника световой информации, проходящей по нейронам СХЯ через ствол верхней грудной части спинного мозга и симпатические нейроны верхнего шейного ганглия. Синтез мелатонина осуществляется из триптофана, который поступает в пинеалоциты из сосудистого русла и через 5-гидрокситриптофан превращается в серотонин. В течение темной фазы суток электрические сигналы, приходящие от СХЯ, вызывают увеличение синтеза и высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, который в свою очередь активирует в пинеалоцитах ферменты арилалкиламин-N-ацетилтрансферазу и гидроксиндол-O-метилтрансферазу, участвующие в превращении мелатонина из серотонина [Комаров Ф.И. и др., 2004; Hardeland R., 2008]. Содержание мелатонина в плазме крови человека ночью в 2-4 раза выше, чем днем; примерно 60-70% мелатонина выводится с мочой и слюной ночью в период между 23.00-07.00ч. [Левин Я.И., 2007].

Во многих работах отмечено уменьшение ночного пика концентрации мелатонина с возрастом [Okatani Y. et al., 2000; Touitou Y., 2001; Zhao Z.Y. et al., 2002; Magri F. et al., 2004; Коркушко О.В. и др., 2007; Toffol E. et al., 2014], свидетельствующее о снижении мелатонинообразующей функции эпифиза, что является следствием функциональных изменений в шишковидной железе и других звеньях циркадианной системы организма в процессе физиологического старения [Pazo D. et al., 2002; Бондаренко Л.А., 2003; Гончарова Н.Д. и др., 2003; Иванов С.В., 2007], однако, есть единичные исследования, не подтверждающие эти представления [Zeitler J.M. et al., 1999]. При поиске гендерных различий содержания мелатонина у людей в возрасте от 60 лет и старше выявлен более низкий его уровень у женщин [Obayashi K. et al., 2015], хотя в репродуктивном возрасте отмечены противоположные результаты [Cain S.W. et al., 2010]. Возрастное снижение секреции мелатонина в женском организме сигнализирует о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой цикличностью и о прогрессивном угасании фертильной функции женщины [Oosthuizen G.M. et al., 2001; Roth U.D. et al., 2002; Tamura H. et al., 2014]. Результаты исследования, проведенного Л.И. Мальцевой с соавт. (2011) показали снижение уровня мелатонина у подавляющего большинства женщин в менопаузе, степень которого зависела от тяжести климактерического синдрома. Однако, исследователями установлено, что изменения секреции мелатонина в перименопаузальный период носят неоднозначный характер - у 13% обследуемых женщин имел место высокий уровень мелатонина при повышенных концентрациях пролактина в крови [Мальцева Л.И. и др., 2007]. Влияние пролактина на уровень мелатонина было подтверждено работами зарубежных исследователей [Okatani Y. et al., 1993; Rohr U.D. et al., 2002]. E.Toffol с соавт. (2014) в своем исследовании о влиянии мелатонина на настроение, сон, вазомоторные симптомы и качество жизни у женщин в зависимости от фазы менопаузы показали, что женщины в постменопаузе имеют более низкие концентрации мелатонина в сыворотке в ночное время, чем женщины с перименопаузой. Продолжительность секреции мелатонина при этом короче в

постменопаузе, тогда как время пика мелатонина не отличается [Toffol E. et al., 2014]. Результаты другого исследования показали, что ночная секреция мелатонина у женщин в возрасте от 17 до 45 лет снижается постепенно и имеет резкий скачок в возрастной период от 46 до 50 лет. В постменопаузе обнаружено резкое, возрастзависимое снижение ночной секреции мелатонина в течение 15 лет после наступления менопаузы [Okatani Y. et al., 2000]. E. Waleca-Kapic с соавт. (2015) не только подтвердили снижение уровня 6-сульфатоксимелатонина в моче у женщин в постменопаузе, но и обнаружили отрицательную корреляцию между его экскрецией и индексом массы тела, что подтверждает влияние мелатонина на метаболизм [Waleca-Kapic E. et al., 2015].

Предполагается, что возрастная динамика мелатонина может носить адаптивный характер – по мере ослабления выброса гормонов гипофизом и угасания деятельности периферических эндокринных желез, потребность в их периодическом ночном торможении снижается и может вовсе исчезнуть [Ковальзон В.М., 2004].

Интересными представляются данные о расовых различиях содержания мелатонина. Исследований в этой области немного и полученные результаты свидетельствуют о более низких уровнях гормона у представителей азиатской расы по сравнению с европеоидами [Wetterberg L. et al., 1979; 1986; Higuchi S. et al., 2007], что может быть обусловлено как этническими особенностями, так и более темным пигментом глаз у азиат [Higuchi S. et al., 2007].

К настоящему времени получены данные, подтверждающие взаимосвязь между уровнем мелатонина и циклом «сон-бодрствование». Так, в ряде работ показано, что вечерняя сонливость и наступление сна обычно происходит через 2 часа после начала образования эндогенного мелатонина [Cajochen C. et al., 2003; Zhdanova I.V. et al., 2003; Bartlett D.J. et al., 2013]. По мнению ряда авторов, роль мелатонина состоит скорее в открытии так называемых «ворот сна», в создании «предрасположенности ко сну», в торможении механизмов бодрствования, чем в прямом воздействии на сомногенные структуры. Открытию «ворот сна» предшествует период повышенной активации человека – «запретный период» для

сна, резко сменяющийся «открытием ворот». Имеются некоторые свидетельства в пользу предположения о том, что эта «запретная временная зона» сна представляет собой пик ежедневного цикла бодрствования, поскольку сочетается с суточным пиком температуры тела. Начало ежевечернего увеличения секреции мелатонина у человека приходится обычно на середину «запретного периода», и по достижении определенной его концентрации в крови, соответствующей примерно половине максимального «ночного» уровня, происходит резкий подъем «давления сна», способствующий переходу от бодрствования ко сну [Lavie P. et al., 1997]. Десинхронизация между секрецией мелатонина эпифизом и периодом сна у человека может возникнуть в результате действия следующих факторов: полной слепоты, в случае которой обычно отмечается «свободно текущий» ритм секреции мелатонина с периодом, превышающим 24 часа; удаления или функционального разрушения эпифиза, приводящего к прекращению продукции мелатонина; изменение светового режима при трансмеридианных перелетах или сменной работе, в результате чего сон нарушается и количественно, и качественно [Ковальзон В.М. и др., 2004].

В литературе встречаются немногочисленные работы по сравнению уровня мелатонина в определенные часы между представителями разных хронотипов. Так, в исследовании М. Gibertini с соавт. (1999), где забор крови осуществляли каждый час с 00.00ч. до 07.00ч. не было выявлено каких-либо различий по содержанию данного гормона. А.Л. Morera-Fumero с соавт. (2013) в своем исследовании по сравнению уровня мелатонина сыворотки крови в трех временных точках (9.00ч., 12.00ч. и 00.00ч.) в зависимости от хронотипа показали достоверное увеличение уровня гормона почти в 2 раза у представителей хронотипа «сова» в 9.00ч., в связи с чем исследователями было предложено рассматривать утренний мелатонин в качестве биологического маркера определения хронотипа человека. О.П. Заводнов с соавт. (2012) выявили особенности мелатонинового обмена в зависимости от хронофизиологического типа женщин в пременопаузе. При этом, у женщин с хронотипом «жаворонки» зарегистрированы наиболее высокие показатели мелатонина сульфата в суточной

моче по сравнению с «совами» [Заводнов О.П. и др., 2012]. В исследовании Н.Д. Burgess с соавт. (2008) было продемонстрировано, что чем раньше испытуемый начинает бодрствовать, тем раньше начинает секретироваться мелатонин. При исследовании циркадного ритма мелатонина у пациентов с синдромом отсроченного наступления фазы сна - расстройства суточных ритмов, при котором наступление нормального паттерна сна отсрочено на 2 и более часа по сравнению с большинством людей и характерно для хронотипа «сова» - показано смещение пика секреции гормона на 3-5ч. по сравнению с контролем [Shibui K. et al., 1999; Rahman S.A. et al., 2009; Micic G. et al., 2015].

Проведенными к настоящему времени исследованиями показано, что люди, страдающие инсомническими расстройствами имеют более низкий уровень мелатонина [Haimov N. et al., 1995; Leger D. et al., 2004; Braam W. et al., 2008; Pandi-Perumal S. R. et al., 2008; Meliska C.J. et al., 2011; Xie Z. et al., 2017], хотя результаты исследования О.Е. Антроповой (2008) указывают на повышенный уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой у пациенток пожилого возраста с нарушениями сна [Антропова О.Е., 2008]. Более того, при инсомнии меняется не только уровень мелатонина, но и смещается пик секреции данного гормона, что было продемонстрировано в работе по изучению ассоциации мелатонина, менопаузальной депрессии и времени сна [Parry V. et al., 2008].

Несомненное влияние гормона на цикл «сон-бодрствование» подтверждается и проведенными в настоящее время клиническими испытаниями, демонстрирующими эффективность применения экзогенного мелатонина в лечении инсомнических расстройств в разных когортах больных [Scheer F.A. et al., 2012; Shechter A. et al., 2012; Bartlett D.J. et al., 2013; Holvoet E. et al., 2013; Goldman S.E. et al., 2014; Ковров Г.В. и др., 2016; Мадаева И.М. и др., 2017]. Экзогенный мелатонин действует аналогично эндогенному, воздействуя на MT1 и MT2 рецепторы, расположенные в СХЯ, гипоталамусе, гиппокампе, коре больших полушарий, мозжечке, сетчатке глаза и других тканях. Взаимодействие мелатонина с данным типом рецепторов приводит к активации различных сигнальных систем клетки и синтезу вторичных посредников – циклического

аденозинмонофосфата, изменению концентрации ионов кальция. Связываясь с цитозольным кальмодулином, гормон может непосредственно влиять на кальциевые сигналы путем взаимодействия с ферментами, такими как аденилатциклаза и фосфодиэстераза, а также со структурными белками [Анисимов В.Н., 2004; Каладзе Н.Н. и др., 2010]. Экспериментальными исследованиями показано, что нокаутирование MT1 рецептора у мышей увеличивает длительность медленного сна, в то время как нокаутирование MT2 рецептора его сокращает, т.о. в процессе сна рецепторами выполняются противоположные роли [Ochoa-Sanchez R. et al., 2011; Comai S. et al., 2013].

Учитывая многообразные биологические функции мелатонина (биоритмологическая, иммуномодулирующая, антиоксидантная, антистрессорная, терморегуляция, индукция сна, регуляция полового развития) [Yonei Y. et al., 2010; Tordjman S. et al., 2017], нарушение его продукции, как количественно, так и ее ритма является пусковым механизмом, приводящим на начальных этапах к десинхронозу, а затем к возникновению органической патологии [Комаров Ф.И. и др., 2004; Grant S. G. et al., 2009; Videnovic A. et al., 2014; Kozak H.H. et al., 2016; Зуев В.А. и др., 2017]. Рассматривая климактерический синдром как реализацию дезадаптации организма женщины в условиях, требующих повышенной активности адаптивной системы организма, изучение роли мелатонина как адаптогена женской репродуктивной системы в настоящее время представляется чрезвычайно важным.

1.4. Влияние циркадных генов на цикл «сон-бодрствование»

О существовании генетического механизма циркадных ритмов стало известно в 60-70-х гг. XX века, благодаря исследованиям американских ученых, изучающих мутантные линии дрозофил с отличающимися циркадными ритмами [Konopka R.J., Benzer S., 1971]. Циркадные гены, управляющие значительным рядом метаболических и физиологических функций в организме, в т.ч. и циклом «сон-бодрствование» расположены как в мозге, так и в ряде периферических

тканей [Goel N., 2017; Mendoza J., 2017; Tarquini R. et al., 2017]. В настоящее время выделяют три основные группы циркадных генов:

- гены первой группы кодируют позитивные транскрипционные факторы, содержащие PAS-домены для димеризации белков и мотив bH-L-H. У млекопитающих к позитивным транскрипционным факторам относятся CLOCK (*circadian locomoter output cycles protein kaput*) и BMAL1 (*brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1*) — белки, индуцирующие экспрессию генов *Period* и *Cryptochrome*. Действующий на промотор управляемых генов, транс-активационный димер фактора состоит из двух участников — CLOCK или NPAS2 (*neuronal PAS domain protein 2*) (он же MOP4) и BMAL1 (он же ARNTL1 (*aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1*) и MOP3) или BMAL2 (он же ARNTL2 и MOP9), однако наиболее частой комбинацией является CLOCK и BMAL1. Известно, что экспрессия белка CLOCK и его мРНК происходит в СХЯ гипоталамуса постоянно, а пик экспрессии мРНК BMAL1 приходится на середину ночи.

- гены второй группы кодируют факторы отрицательной обратной связи с колеблющейся экспрессией. К данной группе относятся 2 гена *Cryptochrome* (*Cry*) и 3 гена *Period* (*Per*);

- гены третьей группы кодируют протеинкиназы SK1E (*casein kinase 1, epsilon*) и SK1D (*casein kinase 1, delta*), регулирующие содержание PER1 и PER2 в цитоплазме посредством его фосфорилирования. Более того, SK1E способен фосфорилировать CRY1, CRY2 и BMAL1 [Takahashi J.S., 2016].

Регуляция циркадных ритмов происходит благодаря сложному взаимодействию многих участников посредством двух транскрипционных петель — «основной» и «вспомогательной». В «основной петле» гетеродимер CLOCK:BMAL1, связываясь с последовательностью E-box генов-мишеней активирует транскрипцию генов *Cry* и *Per*, в результате чего происходит постепенное накопление CRY и PER в цитоплазме [Kume K. et al., 1999; Von Schantz M. et al., 2008]. Пик экспрессии мРНК как *Cry*, так и *Per* приходится на середину или вторую половину дня вне зависимости от активности организма.

При достижении критического уровня белка PER в цитоплазме к концу дня, происходит его димеризация с CRY и транслокация в ядро, где гетеродимеры ингибируют эффект позитивных транскрипционных факторов [Mrosovsky N. et al., 2001]. Накопление в ядре белков CRY и PER не происходит благодаря посттранскрипционным и посттрансляционным модификациям [Takahashi J.S., 2008].

Во «вспомогательной петле» гетеродимер CLOCK:BMAL1 связывается с E-бокс промоторов генов *Rev-erba* и *Rora*, продукты которых независимо перемещаются в ядро, где конкурируют за связывание с RORE-последовательностью в промоторной области *Bmal1*. В случае связывания с данной последовательностью RORA, происходит активация гена *Bmal1*, если же связывается REV-ERB α , то транскрипция гена подавляется [Duez H. et al., 2008].

Помимо основных часовых компонентов существуют и дополнительные, такие как белки WDR5, DBT, E4bp4, NONO, HLF, TEF, гены *Timeless*, *Dec1*, *Dec2* и их продукты, чьи роли в настоящее время выясняются [Takahashi J.S., 2008].

В настоящее время показано, что в регуляцию циркадных ритмов включены процессы ремоделирования хроматина [Etchegaray J.P. et al., 2003]. Управление доступом транскрипционных факторов к ДНК происходит за счет изменения стабильности и степени конденсации взаимодействий гистонов с ДНК и межгистоновых взаимодействий вследствие модификации гистонов [Hastings M.H., 2000; Martino T.A. et al., 2009].

Таким образом, циркадные ритмы управляются сложной системой взаимодействия многих участников, и нарушение регуляции может играть патогенетическую роль в развитии патологических состояний.

В настоящее время выявлены ассоциации заболеваний с некоторыми полиморфными маркерами циркадных генов. Известно, что сезонные аффективные расстройства связаны с полиморфизмами генов *Bmal1*, *Npas2* и *Per2* [Partonen T. et al., 2007]; биполярные расстройства - *Clock* [Benedetti F. et al., 2008; Lee K.Y. et al., 2010], *Bmal1* и *Per3* [Neivergelt C.M. et al., 2006]; депрессия - *Per3* [Artioli P., 2007]; сахарный диабет 2 типа - *Bmal1* [Woon P.Y. et al., 2007],

артериальная гипертензия - *Bmal1* [Woon P.Y. et al., 2007], *Npas2* [Englund A. et al., 2009] и *Clock* [Курбатова И.В., 2013]; ожирение - *Clock* [Galbete C. et al., 2012]; онкология - *Clock* [Karantanos T. et al., 2013], *Npas2* [Zhu Y. et al., 2007] и *Cry2* [Chu L.W. et al., 2008]. Наибольшее количество работ по ассоциациям полиморфизмов циркадных генов и патологий посвящено изучению однонуклеотидной замены в 3'-нетранслируемой области гена *Clock* (3111T/C), в связи с чем, получены данные и об отсутствии связи данного полиморфизма с психическими расстройствами в австрийской [Bailer U. et al., 2005], североамериканской [Desan P. et al., 2000], румынской [Voinescu B. et al., 2009], греческой [Antyра N. et al., 2012], корейской [Paik J.W. et al., 2007] и смешанной европейской [Jonasson C. et al., 2003] популяциях, а также с кластерной головной болью и ожирением у итальянцев [Monteleone P. et al., 2008]. Данные результаты свидетельствуют о влиянии этнического фактора на ассоциации полиморфизма 3111T/C гена *Clock* с тем или иным заболеванием. Это подтверждают и результаты исследований по изучению связи данного полиморфного маркера с хронотипом человека. Так, у американцев европеоидной расы [Katzenberg D. et al., 1998], представителей североамериканской [Friedman L. et al., 2009] и японской [Mishima K. et al., 2005] популяций выявлена взаимосвязь минорного 3111C аллеля с вечерней активностью, в то время, как исследованиями в британской [Robilliard D.L. et al., 2002] и бразильской [Pedrazzoli M. et al., 2007] популяциях эти данные не подтверждены. Наравне с этим, в итальянской популяции выявлена взаимосвязь полиморфизма 3111T/C гена *Clock* с инсомнией [Serretti A. et al., 2003; Benedetti F. et al., 2007].

Ассоциация хронотипа с мутациями в циркадных генах выявлена и в отношении генов *Per*. Обнаружено, что полиморфные маркеры 2434T/C гена *Per1* и 5/5 гена *Per3* ассоциированы с утренней активностью, а полиморфизм 4/4 гена *Per3* - с вечерней [Archer S.N. et al., 2003; Carpen J.D. et al., 2006; Dijk D.J. et al., 2010], в то время как полиморфизм 2548G гена *Per1* не влияет на хронотип [Katzenberg D. et al., 1999]. Более того, выявлено, что для индивидуумов с гомозиготами по длинному аллелю 5/5*Per3* характерны укороченный латентный

период сна, увеличение доли фазы парадоксального сна, более выраженная медленноволновая активность ЭЭГ в медленноволновом сне и альфа- и тета-активность в ЭЭГ бодрствования. В условиях депривации сна они испытывают большой дефицит в когнитивной функции в утренние часы по сравнению с гомозиготами по *4/4 Per3* [Viola A.U. et al., 2008]. Также показано, что мутация в гене *Per2 (S662G)* связана с семейным синдромом раннего наступления фазы сна, характерным признаком которого является раннее утреннее пробуждение, что типично для хронотипа «жаворонок» [Toh et al., 2001].

Нарушение привычных биологических ритмов, в т.ч. депривация сна и работа в ночную смену может быть связана с изменениями экспрессии циркадных генов, что было продемонстрировано для генов *Clock*, *Bmal1*, *Per2* и *Per3* [James F.O. et al., 2007; Ciarleglio C.M. et al., 2008; Groeger J.A. et al., 2008; Arendt J., 2010; Goel N. et al., 2014].

Таким образом, в настоящее время циркадные гены рассматриваются как гены-кандидаты, участвующие в развитии различных патологических процессов, в том числе нарушений сна. Однако, механизмы, через которые варианты этих генов оказывают влияние на формирование патологий, не известны, что требует дальнейшего изучения этих вопросов.

1.5. Менопауза — фактор риска развития окислительного стресса

Климактерий представляет собой один из критических периодов в жизни женщины, когда в результате гормональных сдвигов в организме имеют место адаптационные процессы, важнейшими из которых на метаболическом уровне являются процессы свободнорадикального окисления [Колесникова Л.И., 1993; Величковский Б.Т., 2001; Флоренсов В.В. и др., 2005; Корнакова Н.В., 2008; Мадаева И.М., 2009; Колесникова Л.И. и др., 2010; Даренская М.А., 2014]. В связи с развивающейся гипоестрогенией при прогрессировании менопаузы, данный возрастной период рассматривается как фактор риска развития окислительного стресса [Palmieri V. et al., 2007; Pulvirenti D. et al., 2007; Sanchez-Rodriguez M.A. et

al., 2012, Mendoza C.C. et al., 2013], являющегося результатом дисбаланса между продукцией оксидантов и активностью антиоксидантной защиты [Арутюнян А.В., Козина Л.С., 2009; Меньщикова Е.Б. и др., 2017]. В свою очередь, окислительный стресс представляет опасность для окружающих тканей и может играть важную роль в развитии и поддержании воспалительных и деструктивных процессов [Negre-Salvayre A. et al., 2010], усиливая тяжесть проявления климактерического синдрома [Абусуева З.А., 2006; Подгорнова Н.А., Гречканев Г.О., 2010].

Развитие окислительного стресса при старении связывают с нарушением регуляторного механизма, контролирующего уровень свободных радикалов в клетках в результате дисрегуляции окислительно-восстановительного баланса, причина которой до сих пор не представляется ясной. Инактивация свободных радикалов в организме происходит ферментативными и неферментативными компонентами системы антиоксидантной защиты, главная задача которых состоит в предотвращении и ограничении развития патологических состояний, вызываемых окислительными повреждениями структур организма [Valko M. et al., 2007; Меньщикова Е.Б. и др., 2017].

Нарушение работы системы АОЗ у женщин в менопаузе связывают, в первую очередь, с дефицитом половых стероидов. В настоящее время дискутируется вопрос о том, какую роль выполняют эстрогены в женском организме при старении. Некоторыми работами показана их прооксидантная роль [Russo J. et al., 2003; Chiang K. et al., 2004; Okoh V. et al., 2011; Bellanti F. et al., 2013] и высказано предположение, что у женщин репродуктивного возраста эстрогены оказывают влияние на NO-синтазу, продуктом действия которой является оксид азота, в то время как у менопаузальных женщин этим продуктом является супероксид, в связи с возрастным недостатком предшественника оксида азота - L-аргинина [White R.E. et al., 2010]. Наравне с этим, получены результаты, демонстрирующие выраженную антиоксидантную активность эстрогенов, которая может превосходить таковую у витаминов Е и С до 2,5 раз, причем антиоксидантные свойства выявлены у эстрадиола и эстриола [Bednarek-Tupikowska G., 2002; Strehlow K. et al., 2003; Reyes M.R. et al., 2006; Borrás C. et

al., 2010]. Об антиоксидантных свойствах эстрогенов свидетельствуют данные, полученные в исследованиях, проведенных на женщинах постменопаузального возраста, когда длительное применение заместительной терапии эстрогенами привело к восстановлению антиоксидантной активности [Bednarek-Tupikowska G. et al., 2006; Delibasi T. et al., 2006; Escalante G. C. et al., 2009; Darabi M. et al., 2010; Gokkusu S. et al., 2010]. Предполагаются два механизма антиоксидантного действия эстрогенов. Первый обусловлен гидроксифенольной структурой их молекул. Благодаря способности отдавать атом водорода от фенольной гидроксильной группы пероксирадикалам липидов эстрадиол способен прерывать цепь реакций на фосфолипидах клеточной мембраны. Другой механизм антиоксидантного действия связан со способностью эстрадиола стимулировать клеточные антиоксидантные ферменты [Massafra S. et al., 2000; Bednarek-Tupikowska G., 2002].

Проведенными к настоящему времени исследованиями не получено однозначных данных по активности ферментативных антиоксидантов — каталазы и супероксиддисмутазы у женщин в менопаузе [Krstevska M., et al., 2001; Bednarek-Tupikowska G. et al., 2001,2006; Signorelli S.S. et al., 2001; Arora K.S. et al., 2009; Ларёва Н.В. и др., 2010; Ogunro P.S. et al., 2014; Ansar S. et al., 2015; Taleb-Belkadi O. et al., 2016; Singh S. et al., 2016], однако, обнаружено, что развитие окислительного стресса у женщин с климактерическим синдромом ассоциируется с носительством гомозиготных генотипов *T/T* гена каталазы (*CAT*) и *Val/Val* гена *Ala(-9)Val* гена супероксиддисмутазы *SOD2* [Суншева А.А., 2008].

Результаты большинства исследований, посвященных изучению активности глутатионпероксидазы, сродство которой к H_2O_2 выше, чем у каталазы, свидетельствуют о тенденции к снижению ее активности по мере прогрессирования менопаузы [Krstevska M. et al., 2001; Signorelli S.S. et al., 2001; Bednarek-Tupikowska G. et al., 2006; Arora K.S. et al., 2009; Ogunro P.S. et al., 2014; Ansar S. et al., 2015], хотя есть данные, демонстрирующие отсутствие различий активности фермента при переходе от репродуктивной фазы к климактерию

[Manafa P.O. et al., 2015] и даже повышение его активности в постменопаузе [На E.-J. et al., 2009].

В последнее время в качестве маркера окислительного стресса предложено рассматривать повышение уровня в сыворотке крови γ -глутамилтрансферазы, фермента, участвующего в переносе γ -глутамилового остатка с γ -глутамилового пептида на аминокислоту, воду или другой пептид и участвующего в образовании глутатиона [Lee D.H. et al., 2004; Emdin M. et al., 2005; Turgut O. et al., 2006; Lee D.S. et al., 2007]. При переходе от перименопаузы к постменопаузе, наравне с повышением активности данного фермента, было обнаружено снижение содержания глутатиона при повышенном уровне конечного продукта липопероксидации - МДА [Abdul-Rasheed O.F. et al., 2010]. В другом исследовании, включающим пре-, пери- и постменопаузальных женщин, с увеличением возраста была обнаружена тенденция к повышению активности γ -глутамилтрансферазы и содержания активных метаболитов кислорода, но без статистической значимости. Более того, значимая положительная корреляция между данными показателями выявлена только у пременопаузальных женщин, на основании чего предположено, что женщины данной возрастной группы имеют большую восприимчивость к развитию окислительного стресса по сравнению с постменопаузальными [Chen J-T. et al., 2016]. В пользу этого свидетельствуют и результаты исследования V.J. Victorino с соавт. (2013), где у постменопаузальных женщин в сравнении с женщинами репродуктивного возраста показан более высокий уровень общего антиоксидантного статуса и более низкие уровни продуктов липопероксидации при равных значениях МДА, нитритов и продуктов окисления белков.

В противовес этим результатам данные большинства исследований демонстрируют возрастное существенное снижение уровня глутатиона - одного из наиболее «представительных» тиоловых соединений, поддерживающего окислительно-восстановительный гомеостаз в клетках и тканях посредством его участия в работе ферментативных антиоксидантов; путем прямого взаимодействия с супероксидными радикалами, конкурируя с СОД; спонтанно

взаимодействуя с разными пероксидами и свободными радикалами органических соединений, образующихся при действии активных форм кислорода [Хавинсон В.Н. и др., 2003; Chillemi R. et al., 2005; Bednarek-Tupikowska G. et al., 2006; Drog W. et al., 2007; Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009; Abdul-Rasheed O.F. et al., 2010; Ogunro P.S. et al., 2014].

Свидетельством развития окислительного стресса с возрастом являются и результаты исследований, в которых показан высокий уровень МДА в сыворотке крови менопаузальных женщин [Signorelli S.S. et al., 2001; Гилева В.В., 2009; Ларёва Н.В. и др., 2010; Abdul-Rasheed O.F. et al., 2010; Ogunro P.S. et al., 2014; Taleb-Belkadi O. et al., 2016], а также данные экспериментальных работ, в которых в т.ч. продемонстрирована устойчивость к его развитию у долгоживущих млекопитающих [Хавинсон В.Н. и др., 2003; De Magalhaes J.P., Church G.M., 2006; Muller F.L. et al., 2007; Hayakawa N. et al., 2008].

Помимо снижения активности ферментативного звена и системы глутатиона на развитие окислительного стресса оказывают влияние и такие молекулярные антиоксиданты, как α -токоферол, ретинол, аскорбат, коэнзим Q10 [Суханова Г.А., Серебров В.Ю., 2000; Carr A.C. et al., 2000; Алексанян Л.А. и др., 2005; Меньщикова Е.Б. и др., 2017]. α -токоферол и ретинол являются эффективными «тушителями» свободных радикалов, в т.ч. синглетного кислорода. Более того, ретинол усиливает антиоксидантное действие α -токоферола, окисляясь, расходуется в процессах на его восстановление. Аскорбат, вследствие водорастворимости, участвует как в интра-, так и в экстрацеллюлярных процессах, взаимодействуя с активными формами кислорода, восстанавливая витамин Е и глутатион [Казимирко В.К. и др., 2004; Меньщикова Е.Б. и др., 2017]. Показано, что α -токоферол и аскорбат влияют на различные звенья репродуктивной системы и их недостаток обладает патогенетической значимостью в развитии нарушений и угасания репродуктивной функции женщины [Сутурина Л.В. и др., 2001; Корнакова Н.В. и др., 2007; Колесникова Л.И. и др., 2008, 2010; 2011; Agarwal A. et al., 2012; Данусевич И.Н., 2014]. При исследовании возрастных аспектов содержания α -токоферола у женщин

однозначных результатов не получено. Одними работами показан дефицит данного антиоксиданта в менопаузе [Vural P. et al., 2005; Ziaei S. et al., 2007], в т.ч. ассоциированный с остеопорозом [Mata-Granados J.M. et al., 2013]; в других работах отмечается повышение его уровня [Palan P.R. et al., 2005; Wiacek M. et al., 2012]; в третьих - различий между фазами менопаузы не обнаружено [Arora K.S. et al., 2009; Manafa P.O. et al., 2015]. Нет однозначных данных и о содержании ретинола в крови менопаузальных женщин [Feskanich D. et al., 2002; Palan P.R. et al., 2005; Dennehy C. et al., 2010; Chupeerach C. et al., 2011; Wiacek M. et al., 2012]. Некоторые исследования показали связь между низким уровнем ретинола в плазме и различными патологиями, такими как рак молочной железы [Formelli F. et al., 2009], инсульт [Yochum L.A. et al., 2000] у женщин в постменопаузе. Другие наблюдательные испытания показали, что избыточный ретинол может увеличить риск переломов [Jackson H.A. et al., 2005; Caire-Juvera G. et al., 2009] и остеопороза [Maggio D. et al., 2006]. Результаты сравнительного исследования содержания аскорбата у женщин в климактерии демонстрируют его дефицит в постменопаузальном периоде [Oner P. et al., 1997; Vural P. et al., 2005; Arora K.S., 2009; Wiacek M. et al., 2012; Ansar S. et al., 2015]. В настоящее время аскорбиновая кислота является перспективной в плане терапии возрастных патологий, однако вопрос применения высоких доз витамина С остается спорным из-за возможных его прооксидантных свойств [May J.M., 1999; Carr A.C. et al., 2000]. При сравнительном исследовании влияния витаминов Е и С на процессы липопероксидации у постменопаузальных женщин с диабетом показано, что витамин Е является более эффективным в борьбе с окислительным стрессом [Day R. et al., 2012]. Интересным представляются данные по содержанию липофильного антиоксиданта коэнзима Q10 - у постменопаузальных женщин его уровень выше, чем в пременопаузе, а при применении заместительной гормональной терапии концентрация его в крови снижается [Palan P.R. et al., 2005]. Более того, исследованием W. Chai с соавт. (2010) показана ассоциация повышенного уровня коэнзима Q10 и наличия рака молочной железы у постменопаузальных женщин.

Вследствие функциональных изменений в шишковидной железе в процессе физиологического старения отмечается снижение уровня гормона мелатонина, обладающего более выраженными антиоксидантными свойствами, чем у витамина Е и глутатиона [Reiter R.J. et al., 2001; Беленичев И.Ф. и др., 2003; Кветная Т.В. и др., 2004; Anisimov V.N. et al., 2006; Tan D.X. et al., 2007; Tamura H. et al., 2013]. Антиоксидантный эффект мелатонина реализуется как путем прямого действия на свободные радикалы, так и через активацию антиоксидантных ферментов, таких как СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа [Rodriguez C. et al., 2004]. Показано, что уровень мелатонина коррелирует со степенью тяжести климактерического синдрома [Мальцева Л.И., Гафарова Е.А., 2011].

Интересным представляется заключение В.К. Кольтовера (2000), постулирующее, что в органах и тканях, не затронутых возрастной патологией, активность ферментативных и неферментативных компонентов системы АОЗ при старении снижается, что может отражать возрастное уменьшение интенсивности окислительного метаболизма. В случае наличия какой-либо патологии, активность компонентов системы АОЗ не меняется либо несколько повышается с возрастом, что свидетельствует об интенсификации свободнорадикальных процессов в соответствующих органах и тканях [Кольтовер В.К., 2000]. Результаты исследования S.S. Signorelli с соавт. (2001) указывают на связь времени с момента наступления менопаузы и окислительного стресса — чем больше времени прошло, тем более выражен последний. Исследователи из Нижнего Новгорода провели анализ данных относительно процессов свободнорадикального окисления у женщин в динамике климактерия, в результате чего сделали вывод — наличие признаков окислительного стресса в перименопаузе свидетельствует о повышенном риске развития климактерического синдрома в постменопаузе [Подгорнова Н.А., Гречканев Г.О., 2010]. Данный факт может расцениваться как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома и требует своевременного назначения терапии препаратами с антиоксидантной активностью.

1.6. Нарушения сна в этническом аспекте

Этнос (этническая группа) — межпоколенная группа людей, объединенная длительным совместным проживанием на определенной территории, общим языком, культурой и самосознанием [Гумилев Л.Н., 1994]. Изучению влияния этнического фактора на здоровье человека в настоящее время обращено пристальное внимание со стороны многих исследователей вследствие влияния данного фактора на качественные и количественные характеристики здоровья. К настоящему моменту многочисленными исследованиями установлены механизмы не только адаптивных, но и дизадаптивных реакций в различных популяциях [Бойко Е.Р., 2005; Tashiro С., 2005; Виноградова С.В., 2007; Дедов И.И. и др., 2008; Цатурян Л.Д., 2009; Аврусин С.Л. и др., 2010; Колесникова Л.И. и др., 2010, 2012; Манчук В.Т. и др., 2012; Самсонова М.И., 2012; Bombak А.Е. et al., 2012; Kolesnikova L.I. et al., 2012; Александрова Е.М., 2014; Даренская М.А., 2014; Feller R. et al., 2014].

Одним из самых перспективных научных направлений в настоящее время является этническая генетика, в связи с выявленной взаимосвязью между распространенностью заболеваний и этнической принадлежностью человека. Различия между этносами в частоте, клинике и исходе различных патологических состояний определяются, как правило, частотой генетических полиморфизмов, определяющих восприимчивость к ним [Kaufman J.S. et al., 2001; Risch N. et al., 2002; Бурмистрова А.Л. и др., 2006; Воевода М.И. и др., 2006; Бардымова Т.П., 2007; Torres J.V. et al., 2007; Колесникова Л.И. и др., 2008; Баирова Т.А., 2009; Киреева В.В. и др., 2009; Степанов В.А., 2010; Беляева Е.В., 2013; Гиреев Т.Г., 2013; Первушина О.А., 2013; Бархаш А.В. и др., 2016; Романова А.Н. и др., 2016].

Благодаря проведенным к настоящему времени сомнологическим исследованиям, стало ясно, что распространенность и структура нарушений сна зависима от этнической принадлежности. При сравнении белых американцев с афроамериканцами, у последних показан больший риск для СОАС, более высокий средний показатель нарушений дыхания, снижение удовлетворенности сном,

большая продолжительность общего сна, ФБС и сокращение продолжительности глубоких стадий сна [Geroldi C. et al., 1996; Moore P.J. et al., 2002; Paine S.J. et al., 2004; Ruitter M.E. et al., 2011; Ralls F.M. et al., 2012; Adenekan B. et al., 2013]. Данные по распространенности инсомнии в этническом аспекте неоднозначны. Так, результаты одних исследований указывают на большую распространенность данных расстройств у европеоидов [Riedel B.W. et al., 2004; Jean-Louis G. et al., 2007; Ruitter M.E. et al., 2010; Chapman D.P. et al., 2011; Grandner M.A. et al., 2013], по другим данным инсомния чаще выявляется у представителей негроидной расы [Bixler E.O. et al., 2002; Pigeon W.R. et al., 2011; Singareddy R. et al., 2012]. При включении в исследование латиноамериканцев показана более высокая распространенность храпа среди представителей данной группы населения и большая распространенность дневной сонливости у афроамериканцев [Akerstedt T. et al., 2007; Baldwin C.M. et al., 2010]. Более того, выявлены этнические различия и в архитектуре сна - у латиноамериканцев и европеоидов снижена продолжительность 2 стадии сна по сравнению с афроамериканцами [Gallo L.C. et al., 2003]. При исследовании продолжительности сна в зависимости от наличия беременности показано, что у афроамериканок сон короче вне зависимости от данного фактора [Амух М. et al., 2016]. В других крупных американских исследованиях были изучены характеристики нарушений сна у афроамериканок, китайнок, японок, латиноамериканок, белых американок, находящихся в климактерическом периоде. Было показано, что чаще просыпаются во время ночного сна белые американки и афроамериканки. Ранние утренние пробуждения чаще регистрируются у латиноамериканок. По показателю трудностей засыпания группы не отличаются между собой [Kravitz H., et al., 2008]. В дальнейших исследованиях были оценены показатели полисомнографического мониторинга у белых американок, афроамериканок и китайнок, где также были продемонстрированы различия в структуре сна, демонстрирующие большую латенцию ко сну, меньшую продолжительность общего времени сна и низкую эффективность сна у афроамериканок. Более того, 19 из 27 женщин с 0% дельта-сна были афроамериканками [Hall M.H. et al., 2009; Kravitz H. et al., 2011].

Получены данные, что среди людей, не страдающих ожирением китайцы имеют больше шансов на развитие нарушений дыхания во сне по сравнению с европеоидами и негроидами [Chen X. et al., 2015]. При изучении факторов риска развития СОАС было показано, что у афроамериканцев это ожирение и увеличение мягких тканей верхних дыхательных путей, у китайцев — скелетная дисфункция, у представителей белой расы — нарушение костной и мягкотканой структур [Schwab R.J. et al., 2003], у сельских индийских общин - малоподвижный образ жизни [Sakakibara H. et al., 1999], у японской популяции, проживающей в Бразилии - аккультурация с изменениями в стиле жизни и диете с последующим развитием метаболических расстройств [Schwingel A. et al., 2007], у индейцев — гипотиреоз [Jha A. et al., 2006]. При исследовании этнических особенностей нарушений сна у жителей Восточной Сибири было показано, что монголоиды в сравнении с европеоидами имеют более выраженные проблемы со сном, хотя определенных анатомических предпосылок для формирования СОАС выявлено не было [Мадаева И.М. и др., 2013].

Исходя из представленных литературных данных, становится очевидной необходимость учета этнического и расового фактора при оценке эпидемиологии, причин и клинических характеристик течения сомнологической патологии.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (директор – профессор РАН, д.м.н. Л.В. Рычкова) в период 2011 по 2017 гг. на базе: Сомнологического центра (руководитель – д.м.н. Мадаева И.М.); лаборатории патофизиологии (руководитель – д.б.н. Гребенкина Л.А.); лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы (руководитель – д.м.н., профессор Шолохов Л.Ф.); лаборатории персонализированной медицины (руководитель – д.м.н. Баирова Т.А.); лаборатории гинекологической эндокринологии (руководитель – д.м.н. Данусевич И.Н.). Статистические расчеты проведены на кафедре информатики и компьютерных технологий ГБОУ ДПО «Иркутская Государственная медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ (зав. кафедрой - доцент И.М. Михалевич).

2.1. Объекты исследования

2.1.1. Общая характеристика исследуемых групп

В исследовании приняли участие 542 женщины климактерического периода в возрасте от 45 до 60 лет и 57 женщин репродуктивного возраста: европеоидная раса, этническая группа – русские (n=379) и монголоидная раса, этническая группа – буряты (n=220). Этнические группы были сформированы с учетом генеалогического анамнеза (представители, имеющие в двух поколениях родителей одной этнической группы) и самоидентификации с учетом элементов фенотипа. Исследование включало в себя *III этапа*:

- на *I этапе* все женщины были осмотрены акушером-гинекологом, проведено общеклиническое обследование, анализ медицинской документации;

- на *II этапе* было проведено анкетирование с помощью специализированных опросников сна; молекулярно-генетическое исследование; определение циркадной ритмики секреции мелатонина;

- на *III этапе* у женщин с жалобами на храп для подтверждения диагноза синдрома обструктивного апноэ сна было проведено полисомнографическое исследование. Всем женщинам на данном этапе было проведено исследование липидного профиля и системы «ПОЛ-АОЗ».

В соответствии с данными, полученными при проведении клинико-анамнестического обследования, было сформировано 14 групп обследуемых (6 контрольных и 8 основных (рисунок 1).

1. женщины репродуктивного возраста, этническая группа - русские (n=37, средний возраст - $26,31 \pm 0,27$ лет, ИМТ - $23,34 \pm 1,21$ кг/м²);
2. женщины репродуктивного возраста, этническая группа - бурятки (n=20, средний возраст - $29,21 \pm 1,91$ лет, ИМТ - $24,32 \pm 1,29$ кг/м²);
3. женщины в перименопаузе без нарушений сна, этническая группа - русские (n=54, средний возраст - $49,08 \pm 2,84$ лет, ИМТ - $27,18 \pm 4,58$ кг/м²);
4. женщины в перименопаузе с инсомнией, этническая группа - русские (n=53, средний возраст - $50,41 \pm 3,43$ лет, ИМТ - $29,11 \pm 5,42$ кг/м²);
5. женщины в перименопаузе с инсомнией + СОАС, этническая группа - русские (n=32, средний возраст - $50,61 \pm 3,14$ лет, ИМТ - $31,72 \pm 5,59$ кг/м²);
6. женщины в постменопаузе без нарушений сна, этническая группа - русские (n=70, средний возраст - $57,16 \pm 1,12$ лет, ИМТ - $27,96 \pm 3,57$ кг/м²);
7. женщины в постменопаузе с инсомнией, этническая группа - русские (n=68, средний возраст - $58,02 \pm 2,07$ лет, ИМТ - $26,87 \pm 3,28$ кг/м²);
8. женщины в постменопаузе с инсомнией + СОАС, этническая группа - русские (n=65, средний возраст - $58,82 \pm 2,21$ лет, ИМТ - $33,81 \pm 6,41$ кг/м²);
9. женщины в перименопаузе без нарушений сна, этническая группа - бурятки (n=34, средний возраст - $49,39 \pm 2,50$ лет, ИМТ - $27,62 \pm 2,09$ кг/м²);
10. женщины в перименопаузе с инсомнией, этническая группа - бурятки (n=30, средний возраст - $48,88 \pm 2,80$ лет, ИМТ - $25,73 \pm 1,49$ кг/м²);
11. женщины в перименопаузе с инсомнией + СОАС, этническая группа - бурятки (n=29, средний возраст - $49,47 \pm 3,04$ лет, ИМТ - $30,53 \pm 3,56$ кг/м²);

12. женщины в постменопаузе без нарушений сна, этническая группа - бурятки (n=29, средний возраст – 56,0±5,12 лет, ИМТ – 27,44±3,07 кг/м²);

13. женщины в постменопаузе с инсомнией, этническая группа - бурятки (n=40, средний возраст – 55,94±3,55 лет, ИМТ – 27,93±3,83 кг/м²);

14. женщины в постменопаузе с инсомнией + СОАС, этническая группа - бурятки (n=38, средний возраст – 56,65±4,31 лет, ИМТ – 32,76±4,24 кг/м²).

Критерии включения в группы репродуктивного возраста:

- возраст 19-44 года;
- регулярный менструальный цикл;
- отсутствие нейроэндокринных нарушений и лактации;
- отсутствие тяжелой соматической патологии;
- отсутствие барьерной, химической или внутриматочной контрацепции;
- уровни гормонов в фолликулиновую фазу: ЛГ 1,1–8,7 мЕд/мл; ФСГ 1,8–11,3 мЕд/мл; эстрадиол 0,05–0,07 нмоль/л.

Отнесение женщин к той или иной группе в зависимости от фазы климактерического периода осуществлялось по следующим критериям [Кулаков В.И., 2009]:

Критерии включения в группу женщин в перименопаузе:

- возраст 45-55 лет;
- изменение ритма менструаций по типу олигоменореи или отсутствие менструальной функции в течение 12 месяцев;
- УЗ-критерии:
 - 1) оценка состояния эндометрия, нефункциональность эндометрия: несоответствие структуры и толщины эндометрия, соответствующего 1 и 2 фазам менструального цикла;
 - 2) истощение фолликулярного аппарата яичников.

Критерии включения в группу женщин в постменопаузе:

- возраст 56-60 лет;
- отсутствие менструальной функции более 24 месяцев;
- уровень ФСГ > 20 мЕд/мл, индекс ЛГ/ФСГ < 1.

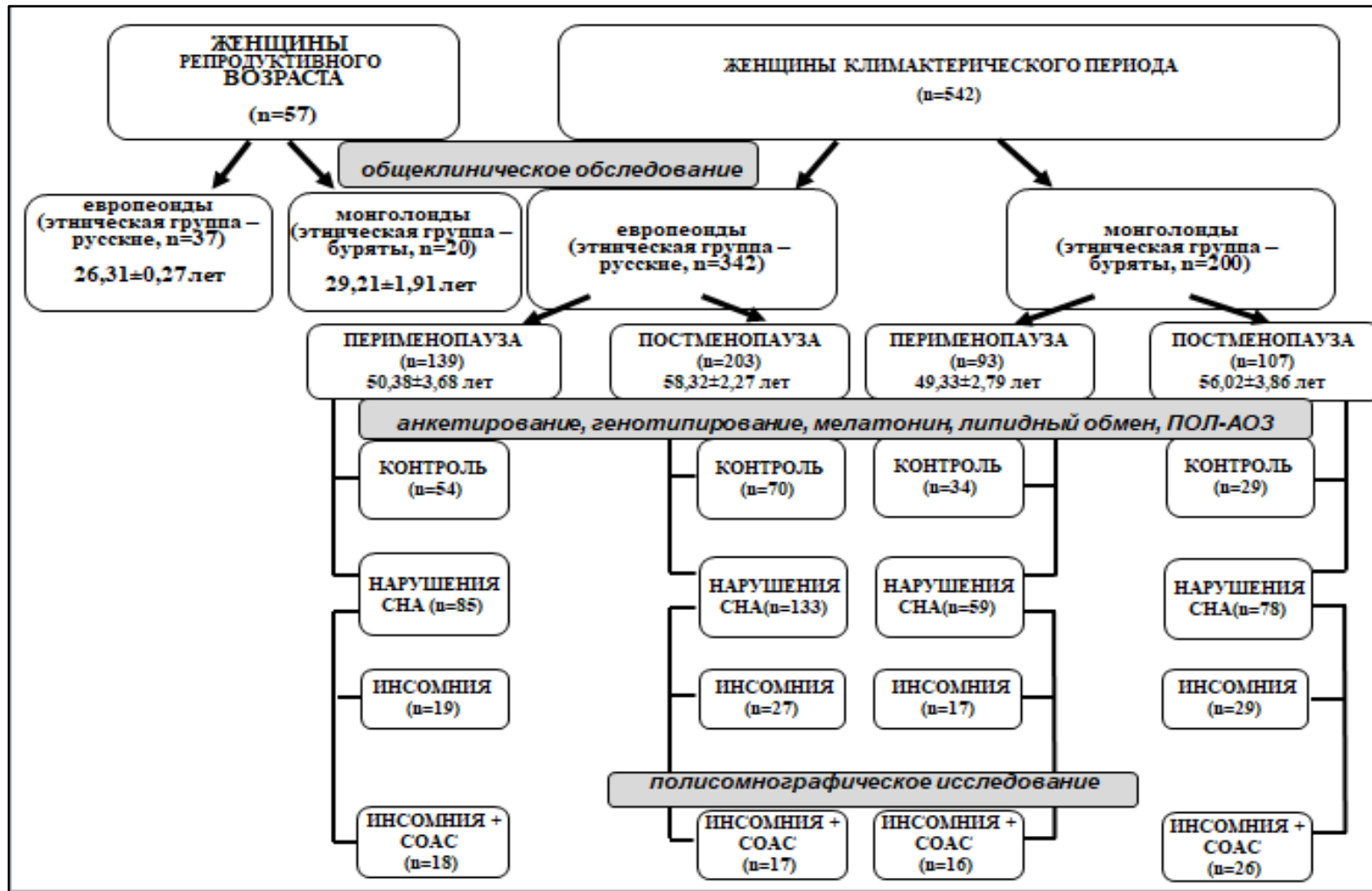


Рисунок 1. Дизайн исследования

- УЗ-критерии:

- 1) тонкий нефункциональный эндометрий, М-эхо 0.3 см. или меньше;
- 2) отсутствие фолликулярного аппарата яичников.

Для отбора женщин в основные группы дополнительными критериями были: жалобы на нарушение сна в течение 6 и более месяцев, повторяющиеся не менее 4 и более ночей в неделю, в виде затрудненного засыпания (более 20 минут от момента выключения света) и частых ночных пробуждений (не менее 2-3 эпизодов за ночь).

Критериями исключения женщин из исследования были:

- применение заместительной гормональной терапии;
- обострение хронических заболеваний;
- наличие сахарного диабета;
- наличие хронических нарушений сна в анамнезе;
- применение гипнотиков в течение последних двух недель;
- «хирургическая менопауза»;
- «вечерний» хронотип;
- работа по сменам.

2.1.2. Клиническая характеристика обследуемых женщин

При анализе медицинской документации был изучен и проанализирован спектр соматических, в том числе гинекологических, заболеваний у женщин обследуемых групп (рисунок 2, рисунок 3).

При оценке тяжести КС на основании модифицированного менопаузального индекса (ММИ) было выявлено, что у женщин русской этнической группы в перименопаузе преобладает легкая степень выраженности климактерических расстройств, как в контроле, так и в группе с нарушениями сна. В постменопаузе у женщин контрольной группы частота встречаемости легкой и средней степени тяжести КС не отличается, в то время как при нарушениях сна преобладает

средняя степень тяжести КС. Тяжелые менопаузальные расстройства выявлены у 12 (9%) постменопаузальных женщин с нарушениями сна (рисунок 4).

У женщин бурятской этнической группы вне зависимости от фазы климактерия и наличия нарушений сна преобладает легкая степень тяжести КС (рисунок 5).

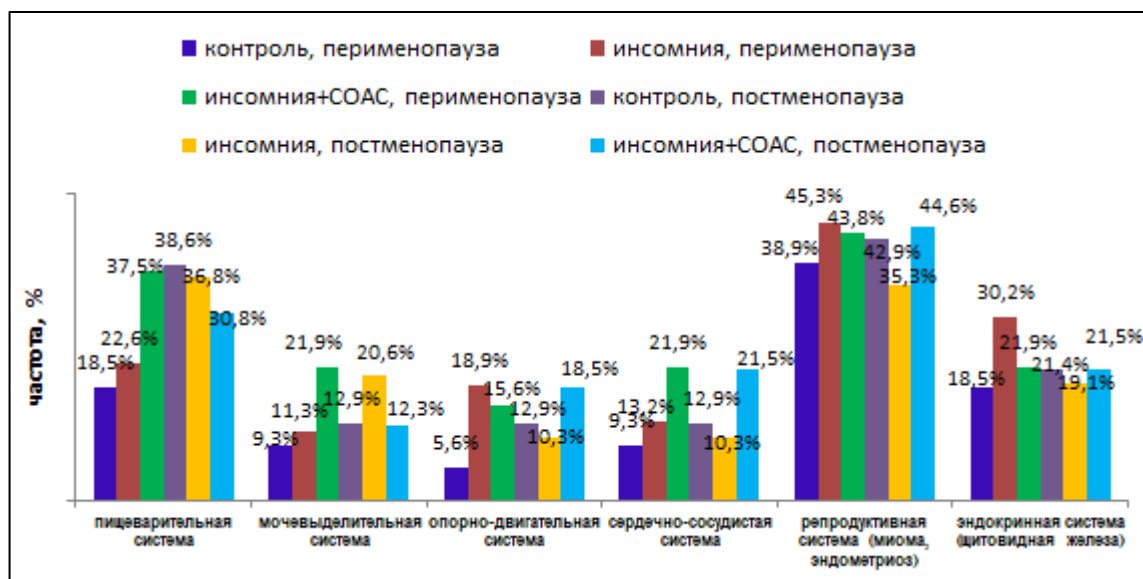


Рисунок 2. Структура выявленной патологии у обследуемых женщин русской этнической группы

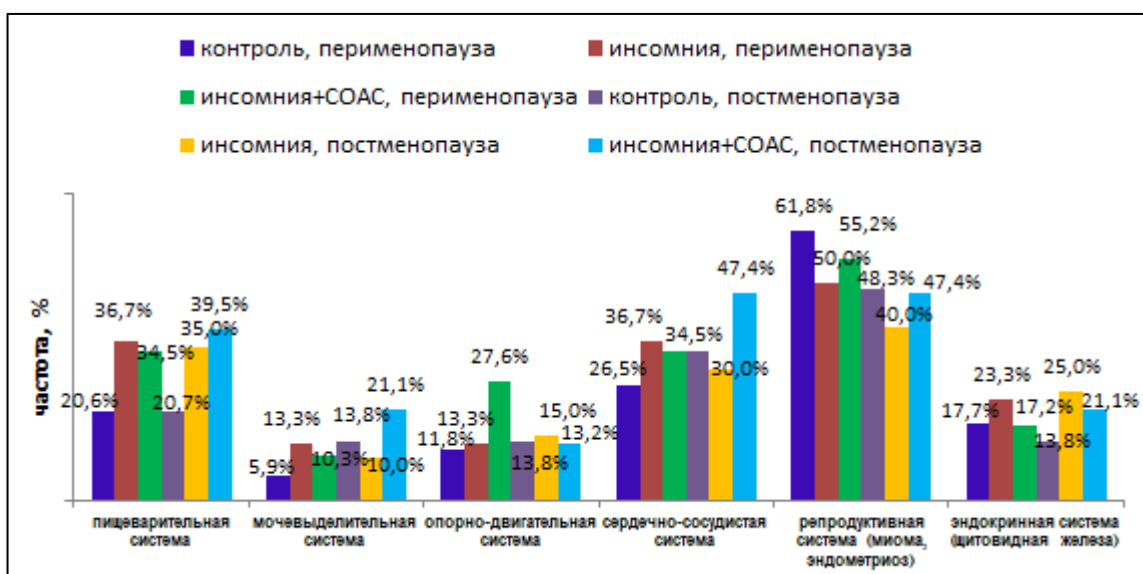


Рисунок 3. Структура выявленной патологии у обследуемых женщин бурятской этнической группы

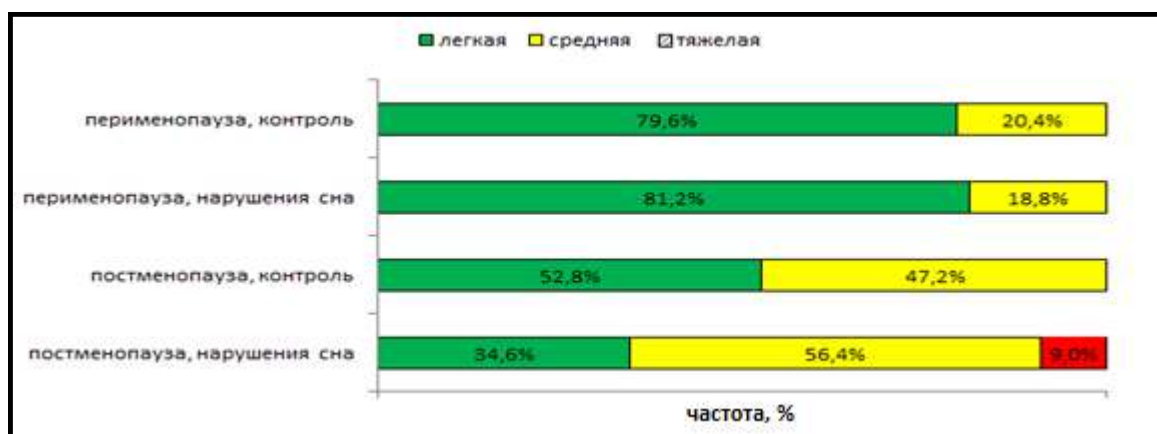


Рисунок 4. Оценка тяжести климактерического синдрома у женщин русской этнической группы на основании ММИ (Куперман-Уварова)

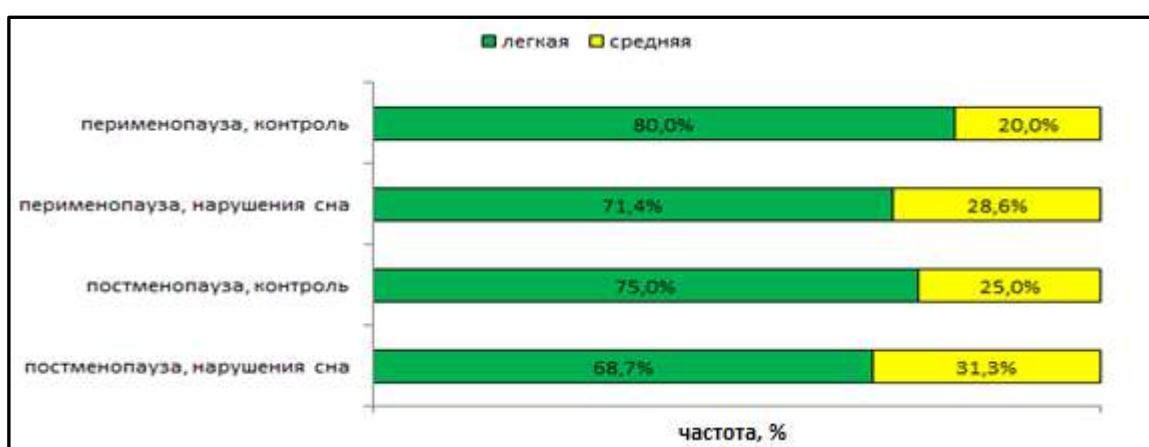


Рисунок 5. Оценка тяжести климактерического синдрома у женщин бурятской этнической группы на основании ММИ (Куперман-Уварова)

Данное исследование проводилось в строгом соответствии с Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинки, июнь 1964, последний пересмотр – Сеул, октябрь 2008). Обязательной процедурой при включении женщины в одну из групп наблюдения являлось подписание ею письменного информированного согласия на участие в проводимом исследовании.

2.2. Методы исследования

Программа обследования женщин включала следующие методы: клинико-анамнестический (общеклиническое обследование, анкетирование,

полисомнографическое исследование); лабораторные (гормональное исследование (циркадная ритмика экскреции мелатонина со слюной), биохимические исследования (липидный обмен, система «ПОЛ-АОЗ»), молекулярно-генетическое исследование). Для обработки полученных данных применялись статистические методы исследования.

2.2.1. Клинико-anamнестический метод

Общеклиническое обследование

Объективный осмотр включал измерение уровня артериального давления в соответствии с рекомендациями ВНОК (2004), температуры тела, оценку физического развития по ИМТ (ИМТ = вес тела в кг/рост в м²), согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (1997):

- нормальные значения ИМТ 18,5-25 кг/м²,
- недостаточное питание – ИМТ менее 18,5 кг/м²,
- избыточная масса тела – 25,1-30 кг/м²,
- ожирение – 30,1-40 кг/м²,
- резко выраженное ожирение – ИМТ свыше 40 кг/м²;

Проводился осмотр молочных желез и гинекологическое бимануальное обследование.

Анкетирование

Анкетирование проводилось с помощью специальных опросников, с последующим подсчетом суммы полученных баллов:

1. Специализированный опросник сна (Стэнфордский центр изучения сна, США). Данный опросник позволяет получить общую информацию о процессе ночного сна (время засыпания, общее время сна, количество ночных пробуждений, качество ночного сна, сновиденческую активность, качество утреннего пробуждения), о природе существующих проблем, связанных со сном, и их выраженности на основании субъективной оценки. Женщинам предлагалось оценить выраженность проблемы, связанной со сном, по следующей схеме: 1 –

нет проблемы, никогда не возникала; 2 – легкая проблема, редко возникает; 3 – умеренная проблема, иногда возникает; 4 – тяжелая проблема, очень часто возникает;

2. Тест для оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [Savard M.-H., 2006]. Шкала состоит из 7 пунктов, оцениваемых по шкале Ликерта от 0 до 4 баллов. Шкала позволяет с высокой точностью выявлять симптомы инсомнии в популяции: чувствительность теста 90,2%, специфичность – 95,2%.

3. Анкета для скрининга апноэ во время сна [Вейн А.М., 2002] для количественной оценки риска наличия СОАС. Каждому свойственному СОАС феномену присваивается балл (от 1 до 3) в зависимости от степени его специфичности для этого расстройства. Если пациент набирает 4 балла и более, то он страдает СОАС с вероятностью 96%.

4. Шкала оценки дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) для количественной оценки степени дневной сонливости. А. Минимальная сонливость: Норма 0-7 баллов, легкая сонливость 8-11баллов; Б. Значительная дневная сонливость, требующая дальнейшей оценки: Умеренная сонливость – 12-15 баллов, тяжелая сонливость 16-24 баллов [Johns M.W., 1991].

5. Модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) - менопаузальный индекс Куппермана в модификации Е.В.Уваровой [Тарасова М.А., 2006] - для количественной оценки выраженности климактерического синдрома. При этом выявляемые нейровегетативные проявления климактерического синдрома считались легкими при 10-20 баллах, среднетяжелыми - 21-30 баллах, тяжелыми - более 30 баллах. Метаболические и психоэмоциональные расстройства легкой степени - при 1-7 баллах, средней - при 8-14 баллах, тяжелой - при более 14 баллах. В целом, легкая степень выраженности климактерического синдрома диагностировалась при общей сумме баллов 12-34, средняя степень – 35-58 баллов, тяжелая – более 58 баллов).

Полисомнографическое исследование (ПСГ)

Данное исследование было проведено женщинам с жалобами на храп для верификации синдрома обструктивного апноэ сна.

ПСГ-мониторинг проводился в специально оборудованной комнате, максимально приближенной к домашним условиям с использованием системы GRASS-TELEFACTOR Twin PSG (Comet) с усилителем As 40 с интегрированным модулем для сна SPM-1 (USA).

Исследование осуществлялось в ночное время и длилось 7 часов. Запись продолжалась непрерывно в течение всего периода сна, а точнее с момента выключения света вплоть до утреннего пробуждения. Для регистрации физиологических сигналов использовались миниатюрные позолоченные чашечные электроды и легкие датчики, которые накладывались на волосистую часть головы, лицо и тело.

Расширенное ПСГ-исследование включало запись ЭЭГ в 4 стандартных отведениях с наложением референтных электродов на сосцевидные 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 пациента во время сна. В течение всей ночи исследования пациентки находились под видеонаблюдением с помощью специальной инфракрасной видеокамеры.

Наложение электродов и датчиков, монтаж и физиологическую калибровку, устранение возможных артефактов, определение и оценку стадий сна проводили в соответствии с рекомендациями и критериями американских экспертов А.

Rechtschaffen и A. Kales (1968). По данным критериям всю PSG-запись разбивают на эпохи длительностью 30 сек. и для каждой эпохи последовательно определяют стадии сна. Ключевыми параметрами для определения стадий сна являются ЭЭГ, электроокулограмма и электромиограмма.

Полученные фактические материалы в виде количественных и качественных клинических и параклинических признаков регистрировались в компьютерной базе данных.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Гормональное исследование

В качестве материала для определения уровня мелатонина использовали смешанную нестимулированную слюнную жидкость, забор которой осуществлялся в строго фиксированное время четыре раза в сутки (6.00-7.00ч., 12.00-13.00ч., 18.00-19.00ч., 23.00-00.00ч.) при помощи специальных пробирок (SaliCaps, IBL), немедленно замораживали и хранили при $t -20^{\circ}\text{C}$. Забор слюнной жидкости производился в зимнее время (январь-февраль).

Содержание мелатонина определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов Buhlmann (Швейцария) на анализаторе «Микропланшетный ридер ELx808» (USA).

Концентрацию мелатонина выражали в пг/мл.

Биохимические исследования

В качестве материала для биохимических исследований использовали сыворотку, плазму крови и гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Забор крови для биохимических исследований осуществляли из локтевой вены, натощак, с 8 до 9 часов утра в соответствии с общепринятыми требованиями.

Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) и триглицерола (ТГ) определяли с использованием коммерческих наборов Bio Systems (Испания). Измерения производились на

биохимическом анализаторе БТС-330. В работе использованы следующие методы расчета [Камышников С.В., 2009]:

Холестерол липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП) = ТГ / 2,2

ХСЛПНП = ОХС – (ХСЛПВП + ХСЛПОНП)

КА = (ОХС – ХСЛПВП) / ХСЛПВП

Определение содержания субстратов ПОЛ - изолированных двойных связей (Дв.св.) проводили по методу [Волчегорский И.А. и др., 1989].

Содержание диеновых конъюгатов (ДК) и кетодиенов и сопряженных триенов (КД-СТ) определяли тем же методом, основанном на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 220 (Дв.св), 232 (ДК) и 278 (КД-СТ) нм на спектрофотометре СФ-56. Для расчета ДК использовался молярный коэффициент экстинкции: $K=2,2 \cdot 10^5$ Моль⁻¹ См⁻¹. Содержание Дв.св, КД-СТ выражали в усл. ед., ДК - в мкмоль/л.

Содержание активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП) определяли по методу [Гаврилов В.Б. и др., 1987]. Метод основан на том, что при нагревании в кислой среде часть продуктов ПОЛ, относящихся к классу эндоперекисей, разлагается с образованием малонового диальдегида, связывание молекулы которого с двумя молекулами тиобарбитуровой кислоты (ТБК) приводит к формированию окрашенного комплекса. Реакцию проводили под контролем внутреннего и внешнего стандарта, используя контрольный (0,2 мл дистиллированной воды вместо сыворотки) и стандартный (0,2 мл $5 \cdot 10^{-6}$ М раствора 1,1,3,3 - тетраметоксипропана («ICN») вместо сыворотки, что соответствует содержанию 1 нмоль ТБК-АП пробы) растворы. В каждой пробе регистрировали интенсивность флуоресценции при $\lambda_{\text{возб}}=515\text{нм}$ и $\lambda_{\text{исп}}=554\text{нм}$ на спектрофлюорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония). Концентрацию ТБК-АП выражали в мкмоль/л.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) [Misra Н.Р., Fridovich I., 1972] измеряли на спектрофлюорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония) при $\lambda=320$ нм. Метод основан на способности СОД тормозить реакцию аутоокисления

адреналина при $\text{pH} = 10,2$. Реакцию в пробах, содержащих гемолизат эритроцитов, начинали добавлением адреналина. За условную единицу активности фермента принимали такое количество СОД, которое требовалось для ингибирования скорости аутоокисления адреналина на 50%. Активность СОД выражали в усл.ед.

Оценку общей антиокислительной активности (АОА) крови проводили по методу [Клебанов Г.И. и др., 1988] на спектрофотометре СФ-56 (Россия). Для оценки использовали модельную систему, представляющую собой суспензию липопротеидов желтка куриных яиц, позволяющую оценить способность сыворотки крови тормозить накопление ТБК-АП в суспензии. ПОЛ индуцировали добавлением $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, причем контрольная проба не содержала плазмы крови. Общую АОА выражали в усл. ед. оптической плотности.

Определение α - токоферола и ретинола проводили флуориметрическим методом [Черняускене Р.Ч. и др., 1984] на спектрофлюорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония). В качестве внешнего стандарта использовались: D,L, α -токоферол фирмы "Serva" и all-trans-retinol фирмы "Sigma"; α -токоферол обладает интенсивной флюоресценцией с максимумом возбуждения при $\lambda = 294$ нм и флуоресценции при $\lambda = 330$ нм; ретинол - при $\lambda = 335$ нм и $\lambda = 460$ нм. Содержание α - токоферола и ретинола выражали в мкмоль/л.

Измерения содержания восстановленного (GSH) и окисленного глутатиона (GSSG) проводили флуориметрическим методом [Hissin P.Y., Hilf R., 1976]. Суть метода заключается в способности GSH специфично реагировать с ортофталевым альдегидом при $\text{pH} 8.0$ и образованием флуоресцентного продукта, который может быть активирован при 350 нм с пиком эмиссии при 420 нм. Определение GSSG проводили аналогично с ортофталевым альдегидом флуориметрическим методом, но в более щелочной среде ($\text{pH} 12$). Кроме того, для предотвращения окисления GSH в GSSG в пробы добавлен N-этилмалеинит. Условия регистрации флуоресценции были идентичны. Измерения проводились на

спектрофлюорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония) при $\lambda_{ex}=350\text{nm}$ и $\lambda_{em}=420\text{nm}$. Концентрацию GSH и GSSG выражали в ммоль/л.

Коэффициент окислительного стресса (КОС) рассчитывался по следующей формуле, где все показатели были разделены на две группы - в одну вошли прооксиданты, а в другой – показатели, характеризующие систему АОЗ [Колесникова Л.И. и др., 2014]:

$$\text{КОС} = \frac{(\text{ДВ.СВ.i}/\text{ДВ.СВ.n}) * (\text{ДКi}/\text{ДКn}) * (\text{КД-СТi}/\text{КД-СТn}) * (\text{ТБК-АПи}/\text{ТБК-АПn})}{(\text{СОДи}/\text{СОДn}) * (\text{GSHi}/\text{GSHn}) * (\text{Ai}/\text{An}) * (\text{Ei}/\text{En})}$$

где, i – показатели обследуемого пациента

n – среднегрупповые показатели контрольной группы

Молекулярно-генетическое исследование

Для молекулярно-генетического исследования у каждой пациентки из локтевой вены отбирали венозную кровь в вакуумные пробирки с 3% ЭДТА. Из полученных образцов крови выделяли геномную ДНК сорбентным методом при помощи набора «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва), по следующей методике, прилагаемой к набору: К 300 мкл. лизирующего буфера добавляли 100 мкл. образца цельной крови, перемешивали на вортексе в течении 7-10 секунд. Образцы прогревали в течении 5 минут при 65° С, затем центрифугировали при 5000 оборотах в минуту – 5 секунд. Надосадочную жидкость переносили в чистые промаркированные пробирки и смешивали с 25 мкл. ресуспендированного универсального сорбента, затем выдерживали при комнатной температуре 2 минуты, ресуспендировали и снова выдерживали при комнатной температуре 5 минут. Пробирки центрифугировали при 5000 оборотах в минуту – 30 секунд, надосадочную жидкость удаляли. Сорбент последовательно промывали в 300 мкл. отмывки №1 – дважды и в 500 мкл. отмывки №2, с центрифугированием при 5000 оборотах в минуту. Осадок сорбента высушивали при 65°С – 5-10 минут. На последнем этапе ДНК, связанную сорбентом, растворяли в 50 мкл. ТЕ-буфера и прогревали при 65°С в течение 1 минуты. Полученные образцы ДНК хранили при -20°С.

Генотипирование полиморфного варианта *3111T/C* гена *Clock* (rs1801260) проводили коммерческим набором производства компании «ТестГен» (г. Ульяновск) в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-прайм (ООО «ДНК-технология», г. Москва). Аллель *3111C* детектировали по каналу Hex (Vic), аллель *3111T* по каналу Fam.

2.2.3. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета статистических и прикладных программ STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc, США. Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Проверка равенства генеральных дисперсий осуществлялась с помощью критерия Фишера (F-test). Вследствие того, что выборка характеризовалась преимущественно неправильным распределением, оценку различий количественных показателей между изучаемыми группами проводили непараметрическими методами статистического анализа для независимых выборок с использованием критериев Манна – Уитни (Mann – Whitney (U-test), Вальда – Вольфовица (Wald – Wolfowitz Runs Test (W-W test) и Колмогорова – Смирнова (Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K-S test). Оценку различий количественных показателей внутри изучаемых групп проводили с использованием W-критерия Вилкоксона.

Для представления количественных данных приводили описательные статистики: среднее арифметическое (m), стандартное отклонение (σ), медиана (Me), 25-й и 75-й процентиль. Качественные признаки представлялись в виде абсолютных величин и частоты событий (процента наблюдений), их сравнение проводили с помощью критерия χ^2 (для двух независимых переменных) [Ланг Т.А., Сесик М., 2011; Докин, В.Н., Михалевич И.М., 2013].

Распределение генотипов исследованного полиморфизма гена *Clock* проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. При помощи

калькулятора для двух аллелей: <http://www.had2know.com/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2alleles.html>, и для трех аллелей <http://www.had2know.com/academics/hardyweinberg-equilibrium-calculator-3-alleles.html>. Отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой (D) рассчитывали по формуле: $D=(H_o-H_e)/H_e$, где H_o - это ожидаемая, а H_e - наблюдаемая гетерозиготность соответственно. Сравнения частот аллелей и генотипов внутри и между исследуемыми группами проводили с использованием критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность, если значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5. Все различия считались статически значимыми при $p<0,05$.

Ассоциация генотипов и аллелей с патологическим фенотипом оценивали по величине отношения шансов (OR), по формуле $OR=a*d/b*c$, где a – частота аллеля в группе с патологией; b – частота аллеля в группе в контрольной группе; c и d – суммарная частота остальных аллелей в группах с патологией и контроле, соответственно. $OR=1$ рассматривали как отсутствие ассоциации аллеля и признака, $OR>1$ как положительную ассоциацию (рискованная аллель), и $OR<1$ – отрицательную ассоциацию.

Для анализа внутригрупповых взаимосвязей количественных признаков применяли корреляционный анализ Спирмана с определением коэффициента корреляции (r) и многомерный метод кластеров [Лапач С.М., 2000; Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2005].

Для классификации полученных результатов, оценки качества классификации и выбора наиболее информативных признаков был использован многофакторный дискриминантный анализ (с вычислением квадратов расстояний Махаланобиса) [Михалевич И.М., Юрьева Т.Н., 2015].

ГЛАВА 3. СТРУКТУРА НАРУШЕНИЙ СНА У ЖЕНЩИН РУССКОЙ И БУРЯТСКОЙ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Анализ данных анкетирования, проведенного по Опроснику Стэнфордского центра изучения сна, показал, что более 60% женщин в климактерическом периоде предъявляют жалобы на нарушения сна, частота которых возрастает с прогрессированием климактерия. Данная тенденция более выражена у женщин бурятской этнической группы (рисунок 6).

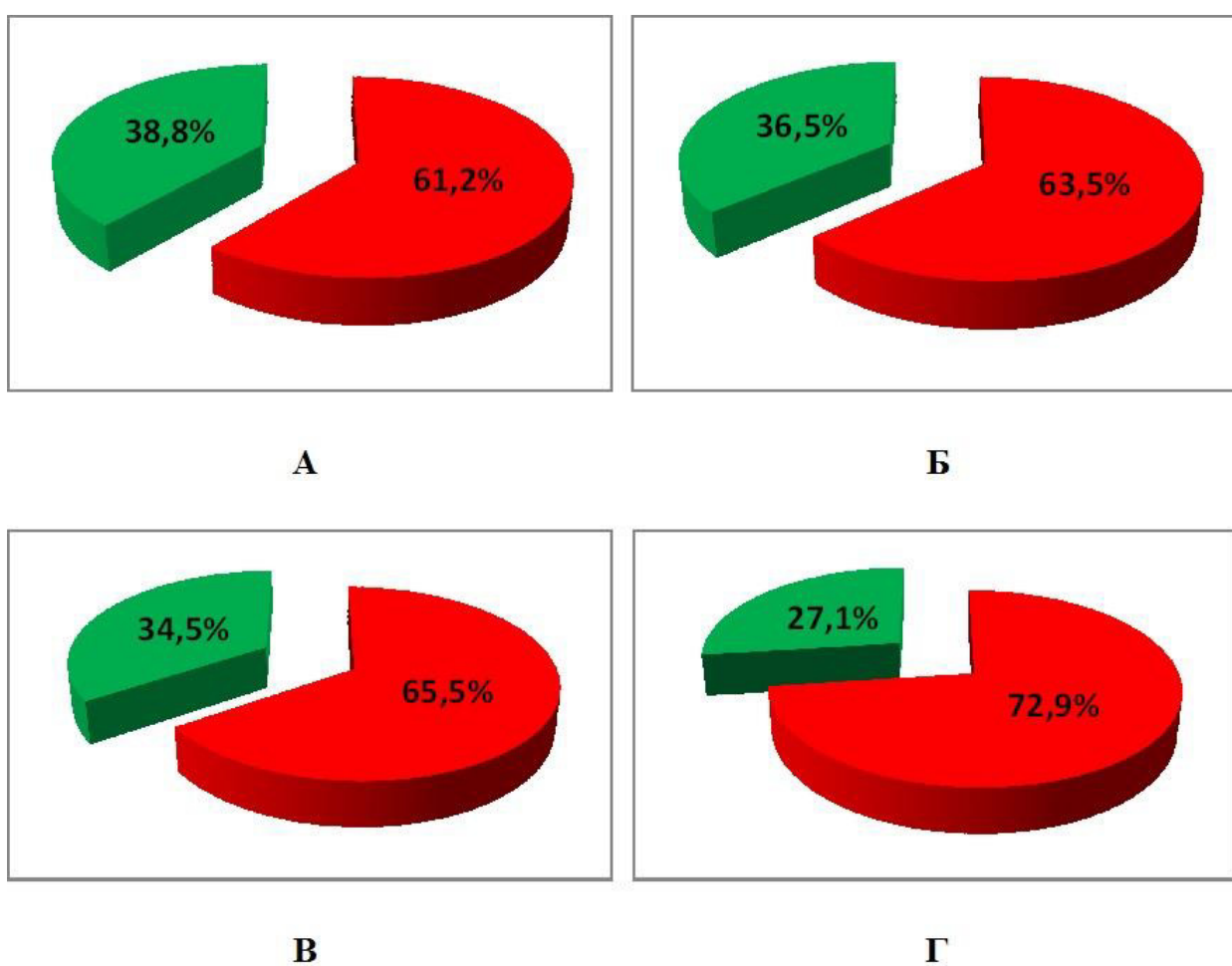


Рисунок 6. Частота нарушений сна у женщин двух рас в различные фазы климактерического периода по результатам анкетирования (А – русская этническая группа в перименопаузе; Б – бурятская этническая группа в перименопаузе; В – русская этническая группа в постменопаузе; Г – бурятская этническая группа в постменопаузе)

При детальном анализе данных анкетирования женщин русской этнической группы с нарушениями сна выявлено, что 59 (69,4%) пациенток в перименопаузе имеют жалобы на трудности засыпания (более 20 минут от момента выключения света), 54 женщины (63,5%) – на трудности утренних пробуждений. В то время как, указанное количество пробуждений в течение ночи, было больше у женщин в постменопаузе: 2 и более раз за время ночного сна просыпались 111 (83,5%) опрошенных женщин по сравнению с 48 (56,5%) перименопаузальными женщинами ($p < 0,05$) (рисунок 7).

Учитывая данные по оценке субъективной тяжести инсомнии, было определено среднее значение ISI. Так, в группе женщин в перименопаузе значение данного индекса составило $22,8 \pm 0,69$, а у женщин в постменопаузальном периоде – $25,2 \pm 0,72$ ($p > 0,05$), что в обоих случаях соответствует выраженным нарушениям сна. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, наблюдается тенденция роста данного индекса, и, соответственно, выраженности инсомнических расстройств по мере прогрессирования менопаузы.

По результатам исследования, женщины в периоде постменопаузы чаще предъявляли жалобы на храп и остановки дыхания во время сна - апноэ (со слов окружающих) – 65 опрошенных (48,9%), по сравнению с женщинами в перименопаузе – 32 (37,6%) ($p < 0,05$), т.е набирали 4 балла и более по анкете для первичной диагностики СОАС. При сравнительном анализе данных анкетирования по шкале оценки дневной сонливости Epworth выявлено, что суммарный балл у постменопаузальных пациенток был в 1,44 раза выше, чем у перименопаузальных женщин, и составил $15,3 \pm 0,83$ против $10,6 \pm 0,54$, соответственно ($p < 0,05$), что позволяет предположить наличие более тяжелой степени СОАС у женщин в постменопаузальном периоде.

У женщин бурятской этнической группы не выявлено каких-либо значимых различий по структуре жалоб на нарушения сна между фазами климактерия. Наиболее часто встречающейся жалобой являются частые ночные пробуждения, выявленные у 41 (69,5%) перименопаузальных и 60 (76,9%) постменопаузальных женщин. Среднее значение ISI в группе женщин в перименопаузе составило

22,1±0,31, в постменопаузе – 24,3±0,29 ($p>0,05$), что в обоих случаях соответствует выраженным нарушениям сна. Суммарный балл по шкале оценки дневной сонливости Epworth у перименопаузальных пациенток составил 18,4±0,63, у постменопаузальных женщин – 19,2±0,49 ($p>0,05$).

При сравнении этнических групп между собой статистически значимые различия по жалобам были выявлены только в перименопаузе и заключались в большей частоте встречаемости пресомнических и постсомнических расстройств у пациенток русской этнической группы, в то время как женщины бурятской этнической группы чаще имели интрасомнические расстройства и СОАС.

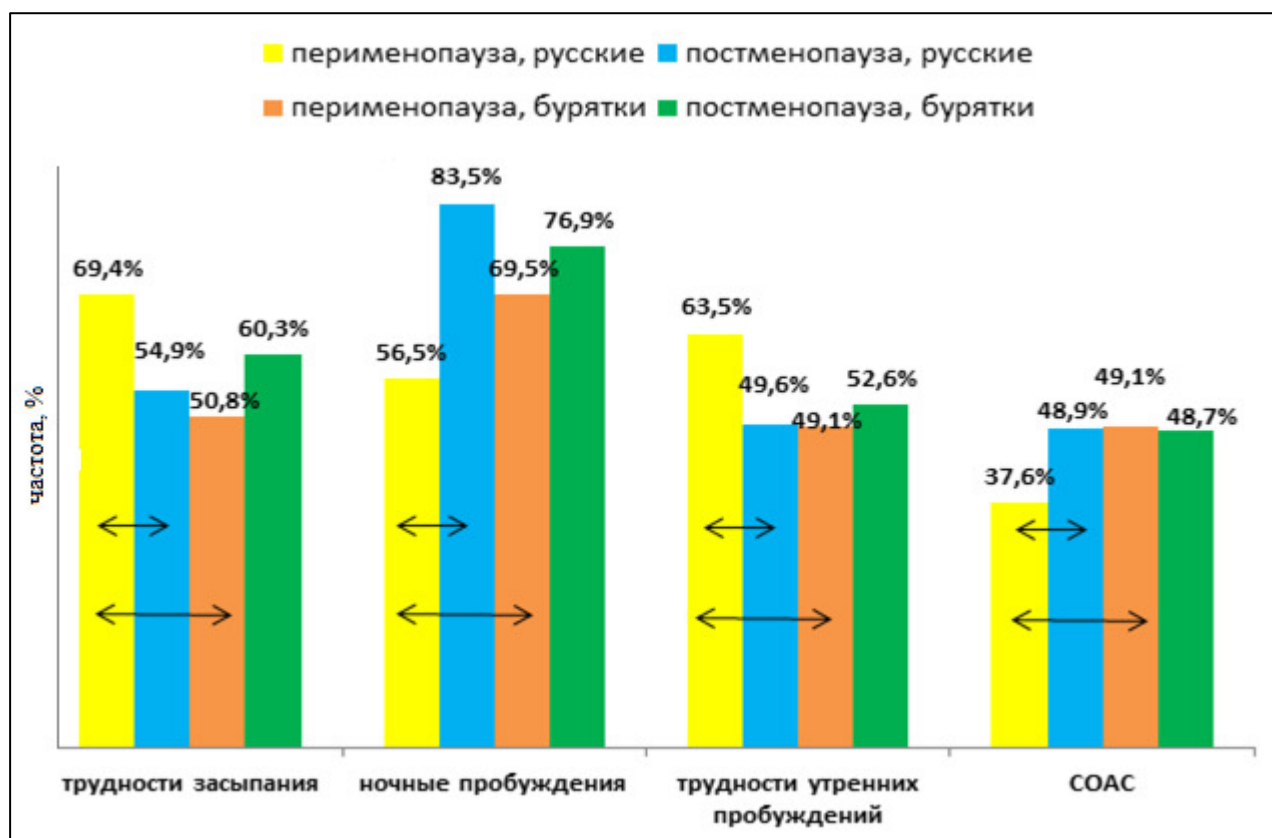


Рисунок 7. Структура жалоб на нарушения сна у обследуемых женщин

Примечание: \longleftrightarrow - межгрупповые различия, $p<0,05$, критерий χ^2

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Было исследовано содержание мелатонина в слюнной жидкости четыре раза в сутки с интервалом в шесть часов (6.00-7.00ч.; 12.00-13.00ч.; 18.00-19.00ч.; 23.00-00.00ч.), что дало нам возможность составить представление о циркадной ритмике секреции данного гормона у женщин двух этнических групп в разные фазы климактерия в зависимости от наличия у них нарушений сна.

4.1. Особенности циркадных ритмов секреции мелатонина у женщин русской и бурятской этнических групп без патологий сна в разных фазах климактерического периода

Результаты исследования циркадных ритмов секреции мелатонина у представительниц русской и бурятской этнических групп в разных фазах климактерического периода без нарушений сна представлены на рисунке 8. Полученные данные подтверждают хронобиологические аспекты секреции мелатонина, продемонстрированные в многочисленных исследованиях, согласно которым, у здоровых людей уровень гормона начинает повышаться в вечернее время, достигая максимума в ночное время суток [Turek F.W., Gillette M.U., 2004; Zawilska J. B. et al., 2006; Sack R.L. et al., 2007; Zee P.C., Manthena P., 2007; Анисимов В.Н. и др., 2008; Arendt J., 2009; Gooley J.J. et al., 2011; Bartlett D.J. et al., 2013]. Достоверно значимые различия между ранними утренними часами и дневными, а также вечерними и ночными часами выявлены во всех исследуемых группах. Более того, у представительниц русской этнической группы в перименопаузе обнаружен более высокий уровень мелатонина в ночное время по сравнению с ранними утренними часами ($10,84 \pm 7,33$ пг/мл против $5,93 \pm 4,51$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$)). Отсутствие данных различий в других группах, скорее всего, связано с тем, что, пик секреции мелатонина приходится на 02.00-03.00ч., и его уровень в 06.00-07.00ч. соответствует 23.00-00.00ч.

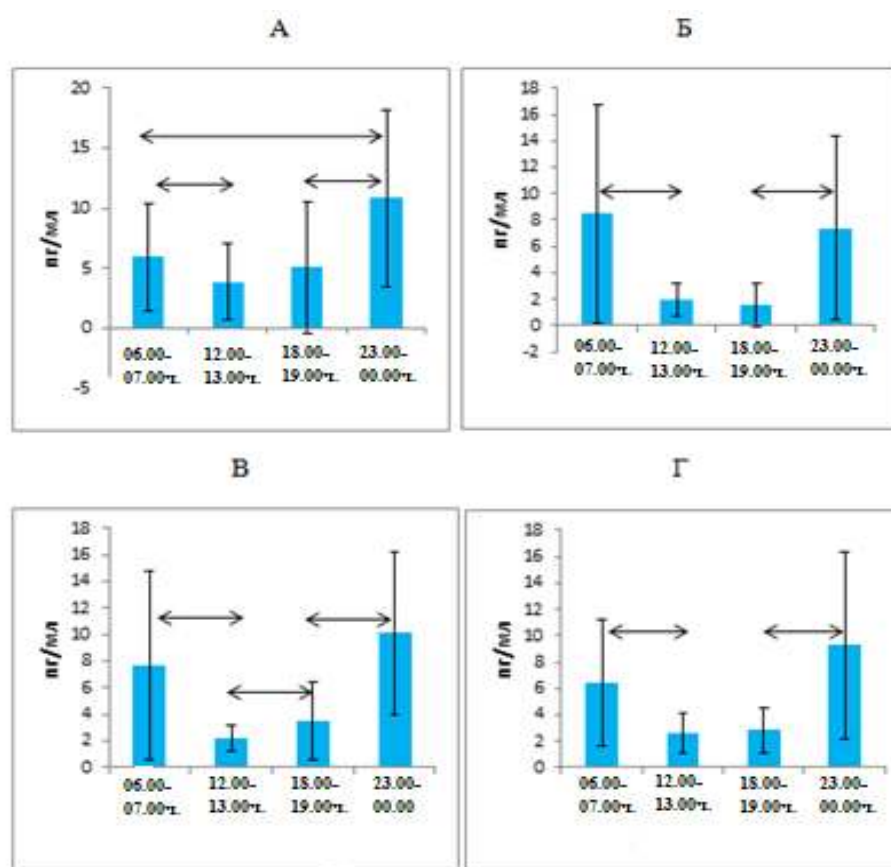


Рисунок 8. Циркадная ритмика секреции мелатонина у женщин климактерического периода русской и бурятской этнических групп без нарушений сна (А – перименопауза, русская этническая группа; Б – постменопауза, русская этническая группа; В – перименопауза, бурятская этническая группа; Г – постменопауза, бурятская этническая группа)

Примечание: (↔ - достоверность различий между показателями, $p < 0,05$ (W-критерий Вилкоксона))

При оценке циркадной ритмики секреции мелатонина в зависимости от фазы климактерического периода выявлено, что у женщин русской этнической группы в постменопаузе секреция мелатонина в дневные, вечерние и ночные часы статистически значимо ниже, чем в перименопаузе в 1,94 раза ($p < 0,05$), в 3,22 раза ($p < 0,05$) и в 1,54 раза ($p < 0,05$) соответственно. Однако, у представительниц бурятского этноса статистически значимых различий между фазами менопаузы обнаружено не было. Возрастзависимое уменьшение ночного пика концентрации

мелатонина отмечено во многих работах и свидетельствует о снижении мелатонинообразующей функции эпифиза, что является следствием функциональных изменений в шишковидной железе и других звеньях циркадианной системы организма в процессе физиологического старения [Okatani Y. et al., 2000; Touitou Y., 2001; Zhao Z.Y. et al. 2002; Бондаренко Л.А., 2003; Magri F. et al., 2004; Коркушко О.В. и др., 2007; Toffol E. et al., 2014]. Возрастная динамика мелатонина может носить адаптивный характер – по мере ослабления выброса гормонов гипофизом и угасания деятельности периферических эндокринных желез потребность в их периодическом ночном торможении снижается и может вовсе исчезнуть [Ковальзон В.М., 2004].

При проведении сравнительного анализа уровня мелатонина в изучаемых временных точках в зависимости от этнической принадлежности не выявлено статистически значимых различий как в перименопаузальном периоде, так и в постменопаузе (рисунок 9, рисунок 10).

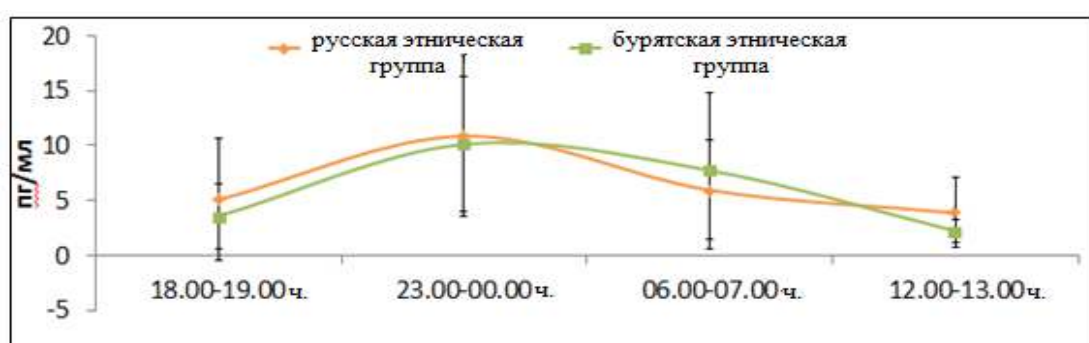


Рисунок 9. Циркадная ритмика секреции мелатонина у женщин русской и бурятской этнических групп в перименопаузе

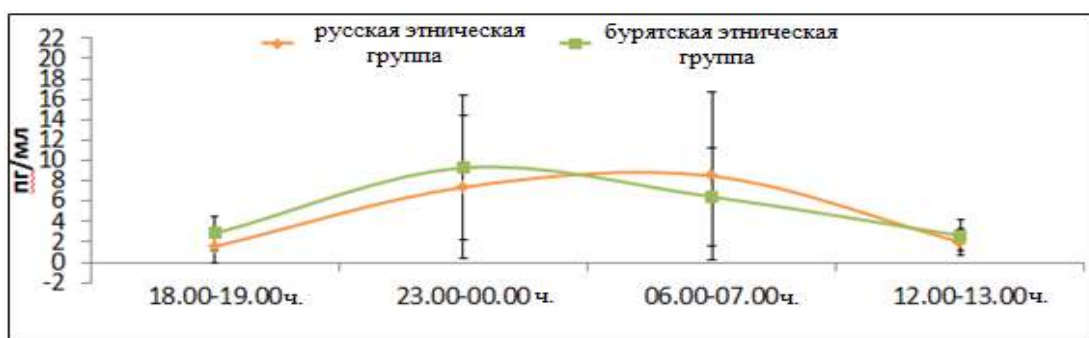


Рисунок 10. Циркадная ритмика секреции мелатонина у женщин русской и бурятской этнических групп в постменопаузе

4.2. Особенности циркадных ритмов секреции мелатонина у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в разных фазах климактерического периода

Результаты исследования циркадных ритмов секреции мелатонина у представительниц русской этнической группы в разных фазах климактерического периода в зависимости от наличия у них нарушений сна представлены в таблице 1.

В ходе исследования установлено, что у пациенток в перименопаузе с нарушениями сна секреция мелатонина в течение суток отличается от физиологичной. Самый высокий уровень данного гормона у них зарегистрирован в утренние часы и составляет $12,38 \pm 8,93$ пг/мл. При сравнении основной и контрольной групп между собой отмечено, что у пациенток с нарушениями сна содержание мелатонина ниже в дневные, вечерние и ночные часы в 1,58 раза ($p < 0,05$), 1,96 раза ($p < 0,05$) и 1,54 раза ($p < 0,05$) соответственно и выше в ранние утренние часы (в 2,09 раза ($p < 0,05$)) (рисунок 11).

В постменопаузе у пациенток с нарушениями сна отмечается похожая тенденция суточной секреции мелатонина, как в группе контроля. В ранние утренние и ночные часы содержание мелатонина наибольшее и составляет $9,56 \pm 8,28$ пг/мл и $7,27 \pm 6,39$ пг/мл соответственно. В дневные и вечерние часы уровень мелатонина наименьший и практически не отличается, составляя $3,06 \pm 3,24$ пг/мл и $2,33 \pm 2,66$ пг/мл соответственно.

Таким образом, у пациенток перименопаузального периода нарушения сна связаны с измененной секрецией мелатонина в течение суток, а именно смещением пика секреции гормона на ранние утренние часы. Наши данные согласуются с исследованиями В. Parry с соавт. (2008), где показана задержка пика секреции гормона до утреннего времени у женщин с менопаузальной депрессией, что, возможно, может быть вызвано более длительной продолжительностью сна в качестве компенсации инсомнии у этих женщин.

Таблица 1. Содержание мелатонина в слюнной жидкости у женщин русской этнической группы в разных фазах климактерического периода в зависимости от наличия нарушений сна

Показатель	Перименопауза		Постменопауза		Критерии значимости различий
	Контроль, n=23	Нарушения сна, n=41	Контроль, n=36	Нарушения сна, n=60	
	(1)	(2)	(3)	(4)	
	<i>M±σ Me 25-й и 75-й процентиль</i>				
Мелатонин 6.00-7.00ч., пг/мл	5,93±4,51 6,86 1,48-8,07	12,38±8,93 9,96 6,90-14,70	8,48±8,25 8,10 1,82-10,93	9,56±8,28 7,54 3,31-12,57	P1-2
Мелатонин 12.00-13.00ч., пг/мл	3,86±3,15 2,50 1,49-5,74	2,44±2,24 2,10 0,67-3,14	1,99±1,23 2,14 0,99-2,57	3,06±3,24 2,21 0,96-3,91	P1-2 P1-3
Мелатонин 18.00-19.00ч., пг/мл	5,05±5,51 4,92 1,08-5,43	2,58±3,58 1,50 0,40-2,70	1,57±1,69 1,19 0,42-1,94	2,33±2,66 1,56 0,77-2,76	P1-2 P1-3
Мелатонин 23.00-00.00ч., пг/мл	10,84±7,33 9,52 6,40-14,34	7,06±3,92 7,40 3,88-9,41	7,38±6,97 6,06 3,73-7,89	7,27±6,39 6,62 2,40-8,77	P1-2 P1-3

Примечание: P - статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – W test) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – S test))

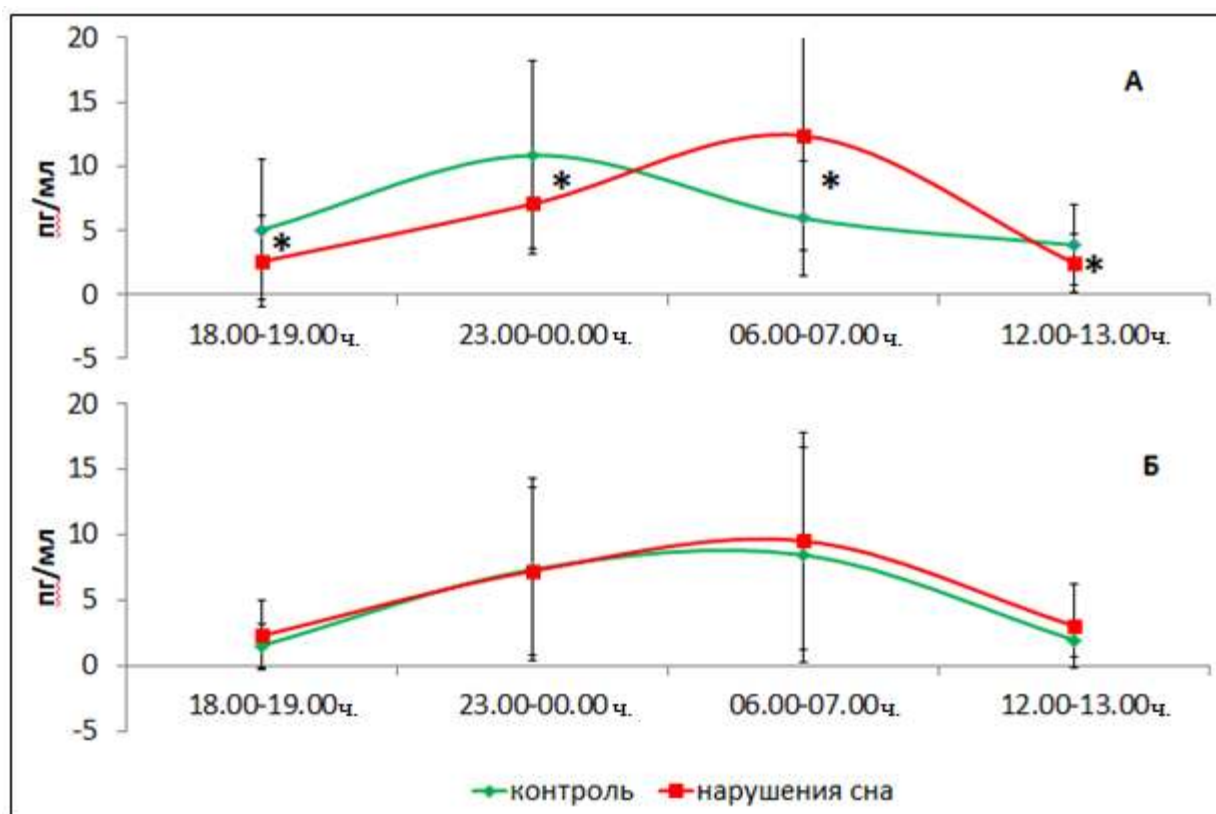


Рисунок 11. Циркадная ритмика секреции мелатонина у женщин русской этнической группы в разных фазах климактерического периода в зависимости от наличия нарушений сна (А – перименопауза; Б – постменопауза)

Примечание: * - статистически значимые различия между группами (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – W test) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – S test))

У постменопаузальных женщин данной связи нами не выявлено. Пик секреции мелатонина у данных пациенток регистрируется в ранние утренние часы. Вероятно, смещение пика секреции мелатонина в постменопаузе не является причиной развития нарушений сна у представительниц русской этнической группы. Аналогичные результаты были получены J.F. Duffy с соавт. (2002), которые исследовали взаимосвязь времени сна и циркадных ритмов мелатонина у людей молодого и пожилого возраста, не имеющих проблем со сном. Отношение ритмов плазменного мелатонина и времени сна было таким, что пожилые испытуемые засыпали раньше относительно пика секреции мелатонина,

а просыпались в то время, когда у них были более высокие уровни гормона. Более молодые испытуемые засыпали во время пика секреции гормона, а просыпались в то время, когда его уровень снижался, что соответствует данным перименопаузальных женщин контрольной группы данного исследования. Соотношение ритмов мелатонина и показателей сна у пациентов с нарушениями сна не исследовались в работе, что ограничивает сопоставление результатов в данной когорте пациентов.

4.3. Особенности циркадных ритмов секреции мелатонина у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в разных фазах климактерического периода

Результаты исследования циркадных ритмов секреции мелатонина у представительниц бурятской этнической группы в разных фазах климактерического периода в зависимости от наличия у них нарушений сна представлены в таблице 2.

Установлено, что у пациенток бурятской этнической группы с нарушениями сна хронобиологические ритмы мелатонина имеют аналогичные с контрольными группами тенденции (рисунок 12). Наибольший уровень мелатонина регистрируется в ночное и раннее утреннее время и составляет в перименопаузе $5,90 \pm 4,67$ пг/мл и $5,19 \pm 5,78$ пг/мл соответственно, в постменопаузе – $4,96 \pm 4,30$ пг/мл и $5,56 \pm 4,95$ пг/мл соответственно. При сравнении основных и контрольных групп между собой отмечено, что у перименопаузальных пациенток с нарушениями сна содержание мелатонина ниже в вечерние и ночные часы в 1,97 раза ($p < 0,05$) и 1,71 раза ($p < 0,05$) соответственно. В постменопаузе уровень мелатонина при нарушениях сна по сравнению с контролем ниже в дневные, вечерние и ночные часы в 2,41 раза ($p < 0,05$), 1,48 раза ($p < 0,05$) и 1,87 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Таблица 2. Содержание мелатонина в слюнной жидкости у женщин бурятской этнической группы в разных фазах климактерического периода в зависимости от наличия нарушений сна

Показатель	Перименопауза		Постменопауза		Критерии значимости различий
	Контроль, n=17	Нарушения сна, n=21	Контроль, n=19	Нарушения сна, n=33	
	(1)	(2)	(3)	(4)	
	<i>M±σ</i> <i>Me</i> <i>25-й и 75-й процентиль</i>				
Мелатонин 6.00-7.00ч., пг/мл	7,72±7,10 3,20 2,50-15,45	5,19±5,78 3,50 1,55-6,24	6,44±4,83 7,30 2,60-8,30	5,56±4,95 3,70 1,90-8,30	-
Мелатонин 12.00-13.00ч., пг/мл	2,21±1,03 2,03 1,32-3,18	1,38±1,82 0,90 0,40-1,60	2,63±1,54 2,10 1,50-3,40	1,09±1,25 0,80 0,10-1,40	P1-2 P3-4
Мелатонин 18.00-19.00ч., пг/мл	3,55±2,93 2,50 1,65-4,45	1,80±1,38 1,30 0,85-2,81	2,85±1,71 2,72 1,81-3,95	1,92±1,31 1,65 1,02-2,94	P1-2 P3-4
Мелатонин 23.00-00.00ч., пг/мл	10,11±6,11 8,47 5,25-14,45	5,90±4,67 5,15 2,40-7,85	9,28±7,12 8,10 3,60-15,30	4,96±4,30 4,60 1,40-7,20	P1-2 P3-4

Примечание: см. Таблицу 1

Таким образом, представительницы бурятской этнической группы с инсомническими нарушениями имеют более низкий уровень мелатонина в вечернее и ночное время суток вне зависимости от фазы климактерия, что подтверждает результаты, полученные ранее другими исследователями [Наимов N. et al., 1995; Leger D. et al., 2004; Braam W. et al., 2008; Pandi-Perumal S.R. et al., 2008; Meliska C.J. et al., 2011; Xie Z. et al., 2017] и свидетельствует о несомненном влиянии гормона на цикл «сон-бодрствование».

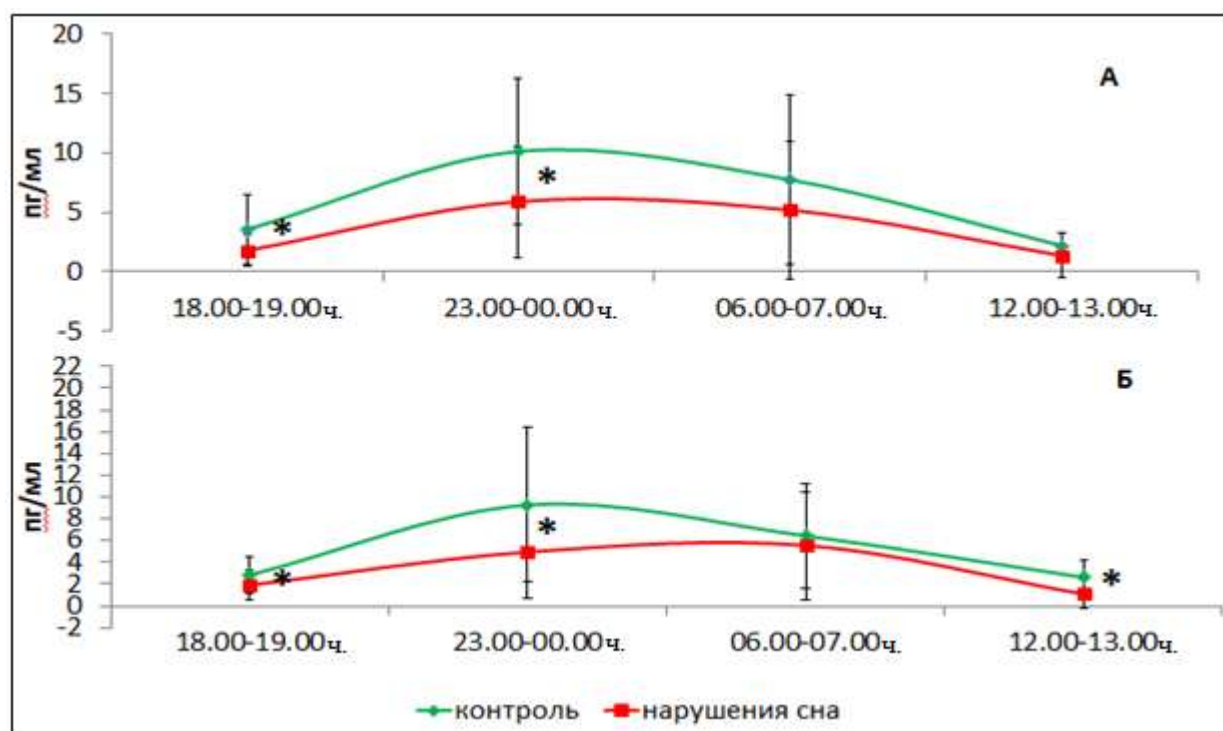


Рисунок 12. Циркадная ритмика секреции мелатонина у женщин бурятской этнической группы в разных фазах климактерического периода в зависимости от наличия нарушений сна (А – перименопауза; Б – постменопауза)

Примечание: см. Рисунок 11

ГЛАВА 5. ПОЛИМОРФНЫЙ ВАРИАНТ *3111T/C* ГЕНА *CLOCK* У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

5.1. Характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфного варианта *3111T/C* гена *Clock* у женщин русской и бурятской этнических групп в климактерическом периоде

В исследуемых группах женщин проведено генотипирование полиморфизма *3111T/C* гена *Clock*. Результаты сравнительного анализа частот генотипов и аллелей полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* у женщин с нарушениями сна и без таковых представлены в таблице 3.

У женщин русской этнической группы как в контроле, так и при нарушения сна, а также у женщин-буряток контрольной группы распределение генотипов в соответствовало закону распределения Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Несоответствие частоты аллелей полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* фактической частоте генотипов в группе женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна может быть следствием включения в исследование только женщин старше 45 лет.

Для полиморфного варианта *3111T/C* гена *Clock* во всех исследуемых группах наиболее часто встречались носители гомозиготного генотипа *3111T/T* (русские женщины контрольной группы – 42,6%; русские женщины с нарушениями сна – 55,5%; женщины-бурятки контрольной группы – 65,6%; пациентки-бурятки с нарушениями сна – 71,1%). Генотип *3111T/C* встречался у 36,8% русских женщин контрольной группы, у 36,3% русских женщин с нарушениями сна, у 26,2% женщин-буряток контрольной группы и у 21,1% женщин-буряток с нарушениями сна. Генотип *3111C/C* в исследуемых группах встречался в 20,6%, 8,2%, 8,2% и 7,8% случаев соответственно. Статистически значимые различия распределения генотипов полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* выявлены только между выборками женщин русской этнической группы в сторону большей распространенности генотипа *3111T/T* и меньшей распространенности генотипа *3111C/C* у пациенток с нарушениями сна ($p = 0,026$).

Таблица 3. Частота генотипов и аллелей полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* в исследуемых группах

Группа	Генотипы			Аллели		Соответствие закону Харди-Вайнберга	
	<i>3111T/T</i> (%)	<i>3111T/C</i> (%)	<i>3111C/C</i> (%)	<i>3111T</i>	<i>3111C</i>	He (%)	P
Контроль, русская этногруппа (n=68)	29 (42,6)	25 (36,8)	14 (20,6)	0,61	0,39	37,25 47,57 15,19	0,061
Нарушения сна, русская этногруппа (n=146)	81 (55,5)	53 (36,3)	12 (8,2)	0,74	0,26	54,21 38,83 6,95	0,431
	$\chi^2=7,331; df=2; p=0,026$			$\chi^2=6,363; df=1; p=0,012$			
Контроль, бурятская этногруппа (n=61)	40 (65,6)	16 (26,2)	5 (8,2)	0,79	0,21	61,92 33,54 4,54	0,089
Нарушения сна, бурятская этногруппа (n=128)	91 (71,1)	27 (21,1)	10 (7,8)	0,82	0,18	66,65 29,98 3,37	0,001
	$\chi^2=0,668; df=2; p=0,143$			$\chi^2=0,462; df=1; p=0,211$			

Примечание: He - ожидаемая гетерозиготность

Наравне с этим, у русских женщин с нарушениями сна по сравнению с группой контроля достоверно чаще встречалась аллель *3111T* (73,6% и 61% соответственно, $p=0,012$). При расчете отношения шансов риска реализации инсомнических расстройств для женщин – носителей аллеля *3111T* данный показатель составил $OR=1,78$ (95% CI: 1,16-2,75).

Согласно полученным нами результатам, у женщин-европеоидов с инсомнией частота встречаемости генотипа *3111T/T* и аллеля *3111T* полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* выше по сравнению с контролем. У представительниц бурятской популяции не выявлено ассоциации между полиморфизмом *3111T/C* гена *Clock* и нарушениями сна. Результаты проведенного ранее исследования в итальянской популяции показали факт ассоциации аллеля *3111C* с инсомнией только у пациентов с биполярными расстройствами [Serretti A. et al., 2003, Beneditti F. et al., 2007], хотя исследованиями в австрийской [Bailer U. et al., 2005], румынской [Voinescu V. et al., 2009], греческой [Antyра N. et al., 2012], североамериканской [Desan P. et al., 2000; Shi J. et al., 2008], корейской [Paik J. et al., 2007] и смешанной европейской [Jonasson C. et al., 2003] популяциях не обнаружено ассоциации полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* с когнитивными расстройствами. Однако, результаты исследования N. Antyра с соавт. (2012) показали, что генотип *3111C/C* в комбинации со стрессом увеличивает уязвимость к нарушению суточного ритма у женщин. Работами по взаимосвязи полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* с хронотипом показана большая распространенность аллеля *3111C* и ассоциация генотипа *3111C/C* у здоровых людей с вечерней активностью в японской популяции [Mishima K. et al., 2005] и у представителей североамериканской популяции [Katzenberg D. et al., 1998; Friedman L. et al., 2009]. Однако, исследованием на британской популяции эти данные не подтверждены [Robilliard D. et al., 2002; Barclay N. et al., 2011]. Более того, не обнаружено данной ассоциации и с синдромом отстающей фазы сна в бразильской популяции [Pedrazolli M. et al., 2007], а также выявлена более низкая частота аллеля *3111C* при данном синдроме в японской популяции [Iwase T. et al., 2002].

Для исследуемых этнических групп женщин был проведен сравнительный анализ распределения аллелей полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* между собой и в других популяциях мира (таблица 4). Как в русской, так и бурятской популяциях, представленных в данном исследовании более распространен аллель *3111T* и генотип *3111T/T* (*3111T* – 0,70; *3111T/T* – 51,4%, *3111T/C* – 36,4%, *3111C/C* – 12,2% и *3111T* – 0,81; *3111T/T* – 69,3%, *3111T/C* – 22,8%, *3111C/C* – 7,9% соответственно). Между сравниваемыми группами наблюдаются статистически значимые отличия по частоте встречаемости генотипов *3111T/C* полиморфизма гена *Clock* ($\chi^2=13,406$; d.f.=2; $p=0,001$). В выборке русских женщин значимо больше частота гетерозиготного *3111T/C* генотипа ($\chi^2=8,32$; d.f.=1; $p=0,004$) и меньше частота гомозиготного *3111T/T* генотипа ($\chi^2=12,56$; d.f.=1; $p=0,0001$). При сравнении частоты аллелей между сравниваемыми группами женщин также наблюдаются отличия, аллель с измененной последовательностью *3111C* в выборке русских встречался статистически значимо чаще, чем в выборке бурят – 30,4% против 19,3% ($z=2,447$; $p=0,014$), что свидетельствует об этнических различиях распределения генотипов и аллелей полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock*. Полученные в ходе проведенного исследования результаты свидетельствуют о зависимости распределения генотипов и аллелей полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* от этнической принадлежности. При сравнении наших данных с результатами ранее проведенных аналогичных исследований в других популяциях мира показано отсутствие различий частотных характеристик аллелей полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* в выборке русских женщин с другими популяциями европеоидов [Robillard D. et al., 2002; Bailer U. et al., 2005; Barbosa A. et al., 2010; Choub A. et al., 2011; Galbete C. et al., 2012]. Более того, мы выявили различия по данным показателям с представителями азиатской и негроидной расы - китайцами [Ciarleglio C. et al., 2008], корейцами [Lee K. et al., 2010], японцами [Mishima K. et al., 2005], азиатами из Бразилии [Barbosa A. et al., 2010], африканцами [Ciarleglio C. et al., 2008], афроамериканцами [Bailer U. et al., 2005], папуасами [Ciarleglio C. et al., 2008], у которых частота аллеля *3111C* меньше. Изученная выборка бурят по частоте

аллеля *3111C* схожа с популяциями негроидной расы [Bailer U. et al., 2005; Ciarleglio C. et al., 2008] и некоторыми популяциями азиатской расы [Mishima K. et al., 2005; Barbosa A. et al., 2010] и отличается от популяций европеоидов из Австрии [Bailer U. et al., 2005], Испании [Galbete C. et al., 2012], Бразилии [Barbosa A. et al., 2010], Великобритании [Robillard D. et al., 2002], у которых частота аллеля *3111C* больше. Интересным представляется факт различия между бурятской популяцией и жителями Китая [Ciarleglio C. et al., 2008] и Южной Кореи [Lee K. et al., 2010], которые имеют меньшую частоту встречаемости минорного аллеля *3111C*, несмотря на принадлежность к одной расе.

Таким образом, проведенное исследование показало большую распространенность генотипа *3111T/T* и аллеля *3111T* полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* у женщин-европеоидов с инсомнией, что позволяет рассматривать данный аллель как прогностический в формировании нарушений сна у женщин русского этноса.

Таблица 4. Частота генотипов и аллелей полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* у представителей разных популяций

Популяция, (численность выборки)	Частота аллелей		Ссылка на источник
	<i>3111T</i>	<i>3111C</i>	
Китайцы (Китай), (48)	0,92*#	0,08	[Ciarleglio C.M. et al., 2008]
Корейцы (Южная Корея), (610)	0,90*#	0,10	[Lee K.Y. et al., 2010]
Японцы (Япония), (421)	0,85*	0,15	[Mishima K. et al., 2005]
Азиаты (Бразилия), (109)	0,84*	0,16	[Barbosa A.A. et al., 2010]
Африканцы (Гана), (48)	0,83*	0,17	[Ciarleglio C.M. et al., 2008]
Папуасы (Папуа-Новая Гвинея), (66)	0,83*	0,17	[Ciarleglio C.M. et al., 2008]

Афроамериканцы (Австрия), (58)	0,81*	0,19	[Bailer U. et al., 2005]
Бурятки, (189)	0,81*	0,19	Собственные результаты
Итальянцы (Италия), (156)	0,75	0,25	[Choub A. et al., 2011]
Американцы европеоидной расы (Австрия), (137)	0,71#	0,29	[Bailer U. et al., 2005]
Испанцы (Испания), (903)	0,71#	0,29	[Galbete C. et al., 2012]
Европейцы (Бразилия), (135)	0,71#	0,29	[Barbosa A.A. et al., 2010]
Русские, (214)	0,70#	0,30	Собственные результаты
Англичане (Великобритания), (105)	0,64#	0,36	[Robilliard D.L. et al., 2002]

Примечание: * - значимость отличий по сравнению с изученной выборкой русских ($p < 0,05$); # - значимость отличий по сравнению с изученной выборкой бурят ($p < 0,05$)

5.2. Ассоциация полиморфного варианта *3111T/C* гена *Clock* с десинхронизацией циркадных ритмов мелатонина у женщин русской и бурятской этнических групп в климактерическом периоде

Результаты исследования циркадной ритмики секреции мелатонина у женщин контрольных и основных групп в зависимости от генотипа полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* представлены в таблице 5. Учитывая, малочисленность выборок женщин, являющихся носителями генотипа *3111C/C* полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock*, женщины – носители генотипа *3111C/C* и генотипа *3111T/C* были объединены в одну группу как носители минорного *3111C* аллеля.

При сравнении уровня мелатонина у русских женщин группы контроля – носителей разных генотипов (*3111T/T*-генотипа и *3111T/C*-, *3111C/C*-генотипов)

Таблица 5. Уровень мелатонина у женщин русской и бурятской этнических групп – носителей разных генотипов полиморфизма *3111T/C* гена *Clock*

Уровень мелатонина, пг/мл	Контроль		Инсомния		Критерий значимости различий
	<i>3111T/T</i>	<i>3111T/C+ 3111C/C</i>	<i>3111T/T</i>	<i>3111T/C + 3111C/C</i>	
	1	2	3	4	
Русская этногруппа					
6.00-7.00ч.	5,48±4,74 6,86 1,48-8,07	5,85±6,49 3,80 0,30-9,79	12,60±7,58 10,20 7,00-17,30	8,98±8,62 5,88 1,40-15,70	P1-3 P3-4
12.00-13.00ч.	2,48±2,22 1,54 0,51-4,22	1,69±1,30 1,30 0,50-2,51	2,83±2,55 2,50 1,16-3,14	2,34±2,14 2,01 0,66-3,18	-
18.00-19.00ч.	2,79±3,10 1,55 0,43-4,92	3,23±4,67 1,50 0,14-5,10	2,35±3,39 1,60 0,40-2,59	2,00±2,07 1,42 0,70-2,35	-
23.00-00.00ч.	12,52±10,40 9,54 7,30-14,35	11,47±8,36 6,50 6,11-20,10	6,42±4,97 6,34 3,15-9,28	8,29±5,10 7,93 6,12-9,00	P1-3
Бурятская этногруппа					
6.00-7.00ч.	6,25±5,84 3,20 1,40-9,30	9,49±6,74 7,88 3,20-16,40	5,04±5,06 3,60 1,60-7,30	6,28±5,68 4,54 2,65-8,10	-
12.00-13.00ч.	1,80±0,94 1,45 1,30-2,15	2,83±1,82 2,40 1,70-2,80	1,07±1,66 0,60 0,10-1,10	1,48±1,00 1,40 0,70-1,90	P1-3
18.00-19.00ч.	3,36±2,93	3,50±2,69	1,87±1,68	2,27±1,31	P1-3

	1,70 1,40-4,60	3,00 2,40-4,30	1,30 0,50-3,00	2,50 1,33-3,15	
23.00-00.00ч.	10,06±6,81 8,47 4,45-16,25	8,84±5,82 8,32 3,70-11,70	4,73±4,37 3,75 1,35-6,90	6,53±4,40 6,80 3,60-8,00	P1-3

Примечание: см. Таблицу 1

не выявлено статистически достоверных различий гормона в изучаемых временных точках. Проведенным ранее исследованием в Республике Карелия у представителей русской этнической группы, имеющих промежуточный хронотип, было показано, что у носителей *3111C/C*-генотипа уровень утреннего плазменного мелатонина ниже по сравнению с носителями *3111T/T*-генотипа вне зависимости от гендерной принадлежности. Представленные в работе данные выполнены на малочисленной выборке, без оценки циркадной экскреции мелатонина, что ограничивает возможность сопоставления результатов [Курбатова И.В., 2012].

При сравнении данных русских пациенток с инсомническими расстройствами обнаружен достоверно более высокий уровень мелатонина в ранние утренние часы у носителей генотипа *3111T/T* по сравнению с носителями минорного *3111C*-аллеля в 1,40 раза ($p < 0,05$) и выявлена тенденция к более низкому уровню мелатонина в ночное время.

Сравнительный анализ уровня мелатонина у русских женщин основной и контрольной групп показал у женщин с инсомнией - носителей генотипа *3111T/T* более высокие показатели мелатонина в утренние часы (в 2,30 раза ($p < 0,05$)) и низкие – в ночные (в 1,95 раза ($p < 0,05$)). У носителей минорного аллеля отмечена аналогичная тенденция, но без статистической достоверности.

При сравнении уровня мелатонина у женщин бурятского этноса в зависимости от носительства генотипа *3111T/C* гена *Clock* не выявлено статистически достоверных различий гормона как в контроле, так и в основной группах. Достоверно значимые различия по уровню мелатонина обнаружены между контрольной и основной группами женщин-буряток – носителей генотипа *3111T/T* и заключаются в более низком уровне гормона в дневные, вечерние и ночные часы у женщин с инсомнией (в 1,68 раза ($p < 0,05$), в 1,80 раза ($p < 0,05$) и в 2,13 раза ($p < 0,05$) соответственно).

Факт более высокого уровня утреннего мелатонина у женщин русского этноса – носителей генотипа *3111T/T* по сравнению с носителями минорного аллеля *3111C*, возможно, связан с тем, что женщины русской этнической группы,

включенные в данное исследование, исторически являются представителями пришлого населения с Запада. Следовательно, циркадные ритмы у них идут с опозданием на территории, где было проведено данное исследование. Женщины бурятской этнической группы являются представителями коренного населения, и, следовательно, циркадные ритмы у них не смещены. Некоторыми исследованиями показано смещение пика секреции мелатонина и при синдроме отсроченного наступления фазы сна [Shibui K. et al., 1999; Rahman S.A. et al., 2009; Micic G. et al., 2015]. Учитывая результаты Т. Iwase с соавт. (2002), демонстрирующие более высокую частоту встречаемости аллеля *3111T* при данном синдроме у представителей Японии, и исторический факт миграции японской популяции с Запада на Восток, можно объяснить смещение циркадных ритмов мелатонина у носителей «дикого» аллеля. Таким образом, учитывая результаты исследования в японской популяции и результаты нашего исследования можно предположить, что в ходе эволюции аллель *3111C* является защитным для развития инсомнических расстройств.

Таким образом, повышенная частота встречаемости генотипа *3111T/T* и аллеля *3111T* полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* у женщин русской этнической группы с инсомнией, а также статистически значимое повышение гормона в ранние утренние часы у носителей генотипа *3111T/T* позволяет рассматривать аллель *3111T* как рисковый в формировании нарушений циркадных ритмов мелатонина у данных пациенток. Формирование и развитие инсомнических расстройств в климактерическом периоде у русских женщин - носителей данного аллеля зависит от целого ряда факторов и представляет собой процесс дизадаптации организма в меняющихся условиях. Учитывая роль мелатонина как адаптогена женской репродуктивной системы, у русских женщин в климактерическом периоде с инсомнией необходимы профилактические и лечебные мероприятия по восстановлению нарушенного суточного ритма данного гормона, наиболее выраженного при носительстве генотипа *3111T/T* полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock*.

ГЛАВА 6. ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ – АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА» У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

При изучении липидного обмена у представительниц русской и бурятской этнических групп исследовали концентрации ОХС, ТГ, ХСЛПВП, ХСЛПНП, ХСЛПОНП в сыворотке крови, а также рассчитывали коэффициент атерогенности (КА). При изучении процессов перекисидации липидов исследовали концентрации в сыворотке крови субстратов с сопряженными Дв.Св. и продуктов ПОЛ, образующихся на различных этапах цепной свободнорадикальной реакции (ДК, КД-СТ, ТБК-АП). Об активности системы антиоксидантной защиты судили по уровню общей АОА сыворотки крови и содержанию основных низкомолекулярных компонентов (α -токоферола, ретинола, GSH, GSSG). Ферментативное звено АОЗ оценивали по активности ключевого антиоксиданта – СОД.

6.1. Закономерности изменений состояния липидного обмена и системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин русской и бурятской этнических групп без патологий сна в разных фазах климактерического периода

Результаты исследования состояния липидного обмена у женщин русской и бурятской этнических групп в зависимости от фазы климактерического периода представлены в таблицах 6,7.

Как видно из данных таблицы 6, у представительниц русской этнической группы в перименопаузе по сравнению с репродуктивной фазой отмечено повышение содержания в сыворотке крови концентраций ТГ в 1,9 раза ($p < 0,05$) и ХСЛПОНП в 2,1 раза ($p < 0,05$). В постменопаузе изменения показателей липидного обмена более выражены, о чем свидетельствует повышение

Таблица 6. Показатели липидного обмена в сыворотке крови женщин русской этнической группы репродуктивного возраста и в климактерическом периоде

Показатель	Репродуктивный возраст, n=37	Перименопауза, n=19	Постменопауза, n=26	Критерий значимости различий
	1	2	3	
	<i>М±σ</i> <i>Me</i> <i>25-й и 75-й процентиль</i>			
ОХС, ммоль/л	4,05±0,68 4,04 3,55-4,44	4,38±0,86 4,24 3,80-5,18	5,36±1,21 5,08 4,53-6,04	P1-3 P2-3
ТГ, ммоль/л	0,49±0,20 0,43 0,36-0,58	0,93±0,56 0,80 0,49-1,19	1,12±0,54 1,03 0,69-1,30	P1-2 P1-3
ХСЛПВП, ммоль/л	1,09±0,22 1,02 0,91-1,27	1,26±0,28 1,33 0,99-1,50	1,16±0,23 1,10 0,98-1,37	-
ХСЛПНП, ммоль/л	2,52±0,97 2,56 1,99-3,15	2,64±0,84 2,40 2,07-3,19	3,69±1,11 3,58 2,84-4,35	P1-3 P2-3
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,20±0,11 0,18 0,16-0,26	0,42±0,26 0,33 0,22-0,54	0,51±0,24 0,47 0,31-0,59	P1-2 P1-3
КА	1,89±0,47 1,84 1,53-2,21	2,60±1,02 2,51 1,84-3,22	3,80±1,61 3,54 2,74-4,42	P1-2 P1-3 P2-3

Примечание: см. Таблицу 1

содержания ОХС в 1,32 раза ($p < 0,05$), ТГ в 2,29 раза ($p < 0,05$), ХСЛПНП в 1,46 раза ($p < 0,05$) и ХСЛПОНП в 2,55 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой женщин репродуктивного возраста (рис.13).

У представительниц бурятской этнической группы не выявлено статистически значимых различий показателей липидного обмена в перименопаузе (таблица 7, рисунок 14). В постменопаузе отмечено повышение содержания в сыворотке крови концентраций ОХС в 1,31 раза ($p < 0,05$) и ХСЛПНП в 1,45 раза ($p < 0,05$), а также значение КА в 1,26 раза ($p < 0,05$) по сравнению с репродуктивной фазой.

При сравнении показателей липидного обмена в исследуемых группах в зависимости от этнического фактора статистически значимые различия выявлены только в группах репродуктивного возраста (рисунок 15). У представительниц бурятской этнической группы выше содержание в сыворотке крови ТГ в 2,24 раза ($p < 0,05$) и ХСЛПОНП в 2,5 раза ($p < 0,05$).

Наши данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований, демонстрирующих пик содержания ХСЛПНП и ОХС в позднем пери- и раннем постменопаузальном периоде, а также повышение уровня ТГ, что свидетельствует о постепенном увеличении их содержания в крови при репродуктивном старении организма [Derby C.A. et al., 2009; Rangel-Zuñiga A.O. et al., 2017]. В отношении ХСЛПВП получены неоднозначные данные, свидетельствующие как о постепенном снижении данной фракции холестерина в постменопаузе [Do K.A. et al., 2000], так и о постепенном увеличении в период между пременопаузой и поздним перименопаузальным периодом с последующим снижением в постменопаузе [Hall G.E. et al., 2002]. В исследовании O. Taleb-Belkadi с соавт. (2016) было выявлено, что как в перименопаузе, так и в постменопаузе повышается уровень ОХС, ХСЛПНП при снижении уровня ХСЛПВП и уровне ТГ, сходного с репродуктивным возрастом. При сравнении влияния менопаузы на липидный профиль в этническом аспекте были показаны аналогичные изменения по показателям ОХС и ХСЛПНП между афроамериканками и европеоидами с более высокими уровнями ХСЛПВП у

Таблица 7. Показатели липидного обмена в сыворотке крови женщин бурятской этнической группы репродуктивного возраста и в климактерическом периоде

Показатель	Репродуктивный возраст, n=20	Перименопауза, n=23	Постменопауза, n=21	Критерий значимости различий
	1	2	3	
	<i>М±σ</i> <i>Me</i> <i>25-й и 75-й процентиль</i>			
ОХС, ммоль/л	4,13±0,44 4,10 3,82-4,43	4,48±0,80 4,28 3,85-5,32	5,40±1,01 5,29 4,83-5,77	P1-3 P2-3
ТГ, ммоль/л	1,10±0,22 1,15 0,93-1,33	1,14±0,28 1,06 0,96-1,36	1,22±0,27 1,17 1,02-1,36	-
ХСЛПВП, ммоль/л	1,18±0,19 1,20 1,03-1,32	1,13±0,16 1,08 1,02-1,22	1,30±0,23 1,30 1,13-1,40	-
ХСЛПНП, ммоль/л	2,44±0,52 2,52 2,04-2,78	2,82±0,73 2,76 2,09-3,48	3,55±0,79 3,51 3,15-3,83	P1-3 P2-3
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,50±0,10 0,52 0,42-0,61	0,52±0,13 0,48 0,44-0,62	0,56±0,12 0,54 0,46-0,62	-
КА	2,55 ± 0,76 2,43 2,02-2,73	3,01±0,80 2,88 2,55-3,41	3,22±0,71 3,02 2,60-3,83	P1-3

Примечание: см. Таблицу 1

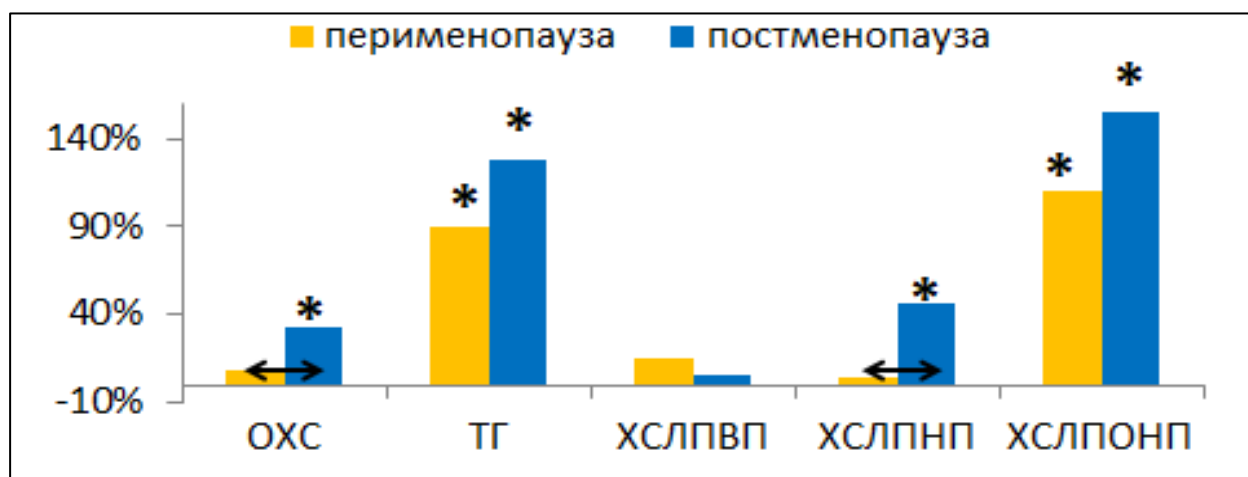


Рисунок 13. Относительные величины показателей липидного обмена у женщин русской этнической группы в разных фазах климактерического периода (0% - репродуктивная фаза)

Примечание: * - статистически значимые различия с репродуктивной фазой; ↔ - статистически значимые различия между фазами климактерия (при наличии различий не менее 2 из 3 критериев – Mann – Whitney (U-Test), Wald – Wolfowitz Runs Test (W – W test) и Kolmogorov – Smirnov Two-Sample Test (K – S test))

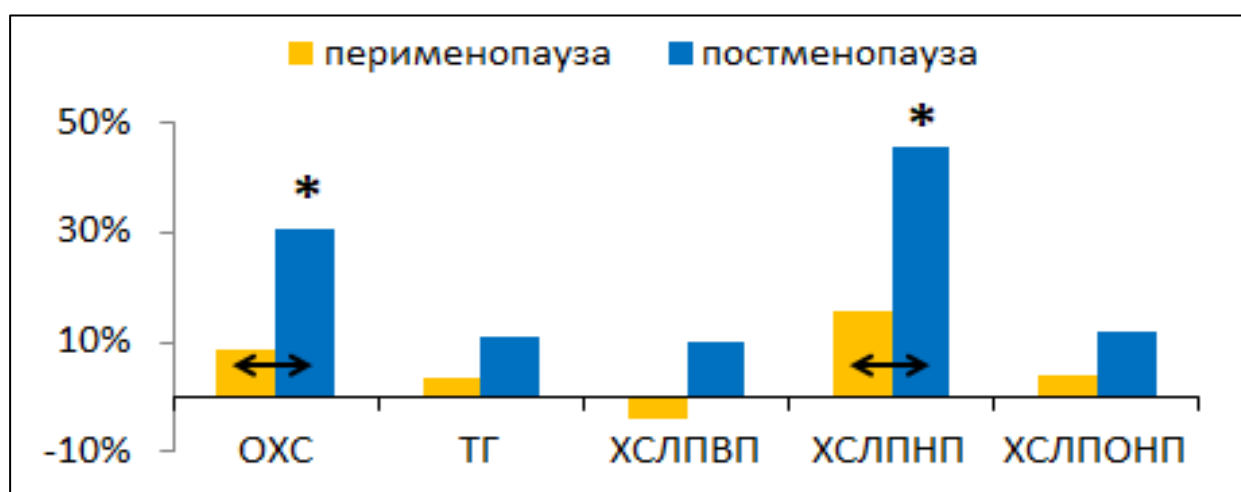


Рисунок 14. Относительные величины показателей липидного обмена у женщин бурятской этнической группы в разных фазах климактерического периода (0% - репродуктивная фаза)

Примечание: см. Рисунок 13

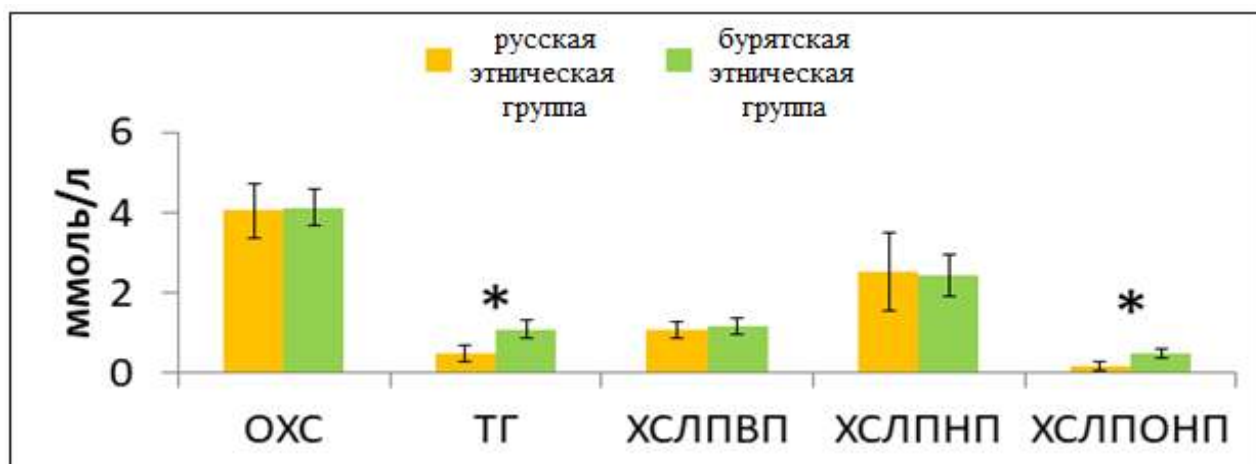


Рисунок 15. Показатели липидного обмена у женщин репродуктивного возраста русской и бурятской этнических групп

Примечание: см. Рисунок 11

последних [Derby С.А. et al., 2009]. Ранее различия в показателях липидного обмена между представительницами русского и бурятского этноса были отмечены в подростковом и репродуктивном возрасте [Даренская М.А., 2014].

Далее были рассмотрены процессы ПОЛ-АОЗ в исследуемых группах. Результаты представлены в таблицах 8,9.

У представительниц русской этнической группы, как в перименопаузе, так и в постменопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного возраста повышено содержание в сыворотке крови субстратов с сопряженными Дв.Св. в 1,27 раза ($p < 0,05$) и 1,47 раза ($p < 0,05$) соответственно (таблица 8, рисунок 16). При этом, в перименопаузе выявлено снижение содержания вторичных продуктов липопероксидации КД-СТ в 1,85 раза ($p < 0,05$) и повышение содержания ТБК-АП в 1,25 раза ($p < 0,05$), а в постменопаузе – повышение содержания ДК в 1,27 раза ($p < 0,05$) при контрольном уровне высокотоксичных ТБК-АП. При сравнении показателей ПОЛ между группами климактерического периода статистически значимые различия выявлены в более высоком содержании КД-СТ (в 2 раза ($p < 0,05$)) и меньшем содержании ТБК-АП (в 1,28 раза ($p < 0,05$)) у женщин в постменопаузе по сравнению с перименопаузой.

Таблица 8. Содержание субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ в сыворотке крови женщин русской этнической группы репродуктивного возраста и в климактерическом периоде

Показатель	Репродуктивный возраст, n=37	Перименопауза, n=19	Постменопауза, n=26	Критерий значимости различий
	1	2	3	
	<i>M±σ</i> <i>Me</i> <i>25-й и 75-й процентиль</i>			
Субстраты с сопряженными Дв.Св., усл.ед.	1,47±0,50	1,87±0,60	2,16±0,85	P1-2
	1,52	1,82	2,06	P1-3
	1,06-1,78	1,54-2,22	1,72-2,66	
ДК, мкмоль/л	0,97±0,60	1,10±0,35	1,23±0,70	P1-3
	0,82	1,14	1,11	
	0,46-1,48	0,92-1,40	0,66-1,88	
КД-СТ, усл.ед.	0,48±0,26	0,26±0,12	0,52±0,32	P1-2
	0,38	0,26	0,46	P2-3
	0,28-0,70	0,16-0,30	0,34-0,60	
ТБК-АП, мкмоль/л	0,91±0,42	1,14±0,52	0,89±0,28	P1-2
	0,87	1,00	0,87	P2-3
	0,61-1,06	0,67-1,48	0,67-1,12	
Общая АОА, усл.ед.	16,70±6,88	15,89±7,99	14,29±5,98	
	16,08	12,42	12,26	-
	11,55-19,95	10,42-21,56	9,94-17,65	
СОД, усл.ед.	1,74±0,08	1,66±0,10	1,64±0,08	
	1,75	1,68	1,62	-
	1,72-1,81	1,62-1,76	1,59-1,74	

GSH, ммоль/л	2,43±0,66 2,24 1,97-2,69	2,67±0,53 2,61 2,36-3,16	2,46±0,45 2,37 2,22-2,56	-
GSSG, ммоль/л	1,66±0,43 1,51 1,33-1,97	2,17±0,60 2,11 1,64-2,62	1,87±0,35 1,84 1,64-2,02	P1-2 P2-3
α-токоферол, мкмоль/л	9,74±3,29 9,19 7,73-11,48	8,71±2,56 9,01 6,46-9,95	6,35±1,42 5,94 5,32-7,33	P1-3 P2-3
Ретинол, мкмоль/л	0,96±0,37 0,91 0,75-1,14	0,73±0,19 0,67 0,61-0,86	0,64±0,18 0,63 0,49-0,77	P1-2 P1-3 P2-3

Примечание: см. Таблицу 1

При оценке системы АОЗ выявлено более низкое содержание ретинола, как в перименопаузе (в 1,32 раза ($p < 0,05$)), так и в постменопаузе (в 1,5 раза ($p < 0,05$)) по сравнению с группой женщин репродуктивного возраста, а также повышение содержания GSSG в 1,33 раза ($p < 0,05$) в перименопаузе и снижение содержания α -токоферола в 1,53 раза ($p < 0,05$) в постменопаузе.

При сравнении показателей системы АОЗ между группами климактерического периода выявлено более низкое содержание α -токоферола (в 1,37 раза ($p < 0,05$)), ретинола (в 1,14 раза ($p < 0,05$)) и GSSG (в 1,16 раза ($p < 0,05$)) в группе женщин постменопаузального периода по сравнению с перименопаузой.

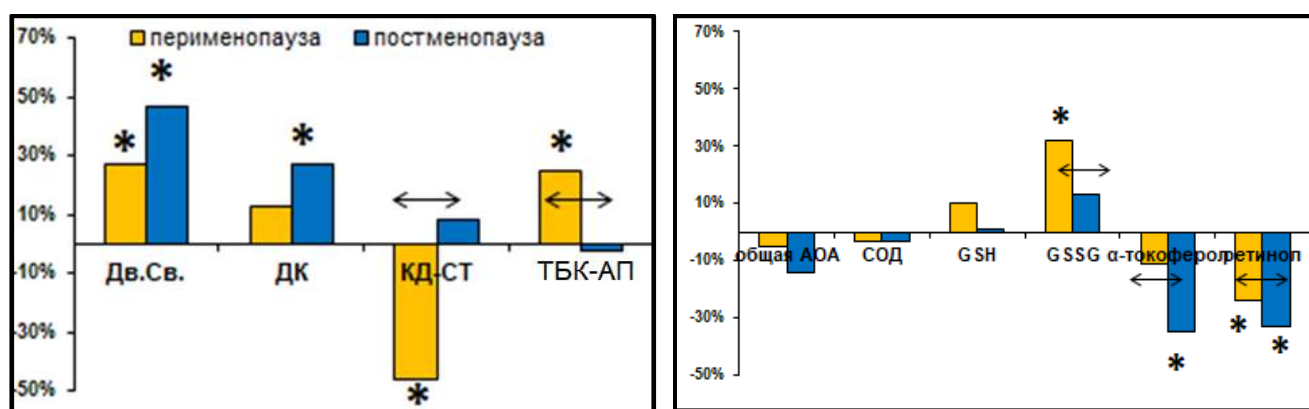


Рисунок 16. Относительные величины показателей системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин русской этнической группы в разных фазах климактерического периода (0% - репродуктивная фаза)

Примечание: см. Рисунок 13

У представительниц бурятской этнической группы при переходе от репродуктивной фазы к ее угасанию изменения в процессах липопероксидации отличаются от таковых у женщин русской этнической группы (таблица 9, рисунок 17). Так, у буряток, как в перименопаузе, так и в постменопаузе по сравнению с группой женщин репродуктивного возраста снижено содержание субстратов сопряженными Дв.Св. в 1,66 раза ($p < 0,05$) и в 1,27 раза ($p < 0,05$), ДК в 2,41 раза ($p < 0,05$) и в 1,58 раза ($p < 0,05$) соответственно, а в перименопаузе и КД-СТ в 1,53 раза ($p < 0,05$). При сравнении показателей ПОЛ между группами

Таблица 9. Содержание субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ в сыворотке крови женщин бурятской этнической группы репродуктивного возраста и в климактерическом периоде

Показатель	Репродуктивный возраст, n=20	Перименопауза, n=23	Постменопауза, n=21	Критерий значимости различий
	1	2	3	
	<i>M±σ</i> <i>Me</i> <i>25-й и 75-й процентиль</i>			
Субстраты с сопряженными Дв.Св., усл.ед.	2,76±0,66	1,66±0,43	2,18±0,76	P1-2
	2,64	1,74	1,86	P1-3
	2,26-3,00	1,30-2,06	1,68-2,46	P2-3
ДК, мкмоль/л	2,10±0,52	0,87±0,28	1,33±0,71	P1-2
	2,11	0,92	1,08	P1-3
	1,73-2,59	0,70-1,04	0,94-1,72	P2-3
КД-СТ, усл.ед.	0,58±0,25	0,38±0,36	0,50±0,30	P1-2
	0,63	0,30	0,48	P2-3
	0,35-0,74	0,14-0,48	0,32-0,54	
ТБК-АП, мкмоль/л	0,75±0,34	0,59±0,28	0,71±0,50	-
	0,67	0,51	0,51	
	0,43-0,95	0,35-0,77	0,39-1,03	
Общая АОА, усл.ед.	17,28±4,23	15,11±5,08	15,87±6,04	-
	17,42	15,92	13,98	
	15,00-19,04	10,59-18,97	12,20-17,88	
СОД, усл.ед.	1,91±0,03	1,84±0,11	1,81±0,04	-
	1,88	1,87	1,79	
	1,86-1,92	1,77-1,92	1,75-1,93	
GSH, ммоль/л	2,07±0,27	2,01±0,43	2,05±0,40	

	2,06 1,92-2,21	1,97 1,68-2,21	1,98 1,72-2,39	-
GSSG, ммоль/л	2,11±0,32 2,13 1,89-2,26	2,00±0,37 2,01 1,74-2,23	1,94±0,23 1,95 1,85-2,10	-
α-токоферол, мкмоль/л	11,57±3,09 11,65 8,73-14,27	7,06±2,12 5,98 5,51-7,95	6,29±2,30 6,23 4,73-7,32	P1-2 P1-3
Ретинол, мкмоль/л	0,55±0,12 0,54 0,46-0,62	0,46±0,12 0,42 0,38-0,58	0,49±0,21 0,49 0,35-0,54	P1-2

Примечание: см. Таблицу 1

климактерического периода статистически значимые различия выявлены в более высоком содержании субстратов с сопряженными Дв.Св. (в 1,31 раза ($p<0,05$)), ДК (в 1,53 раза ($p<0,05$)), КД-СТ (в 1,32 раза ($p<0,05$)) у женщин в постменопаузе по сравнению с перименопаузой.

В отношении системы АОЗ выявлено более низкое содержание α -токоферола как в перименопаузе (в 1,64 раза ($p<0,05$)), так и в постменопаузе (в 1,84 раза ($p<0,05$)) по сравнению с репродуктивной фазой, а также низкое содержание ретинола (в 1,20 раза ($p<0,05$)) в перименопаузе. Между фазами климактерия достоверно значимых различий не выявлено.

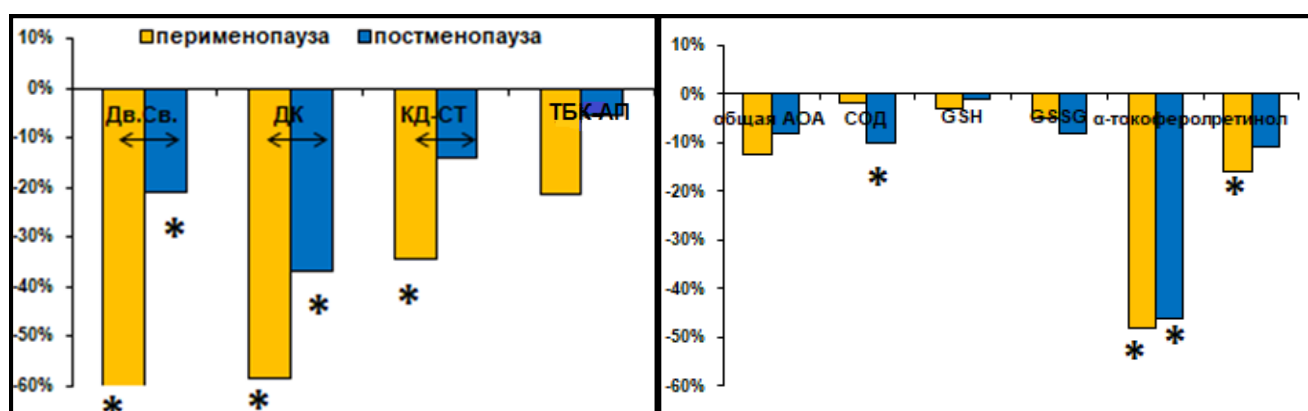


Рисунок 17. Относительные величины показателей системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин бурятской этнической группы в разных фазах климактерического периода (0% - репродуктивная фаза)

Примечание: см. Рисунок 13

Следующим этапом в исследовании системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин в разных фазах климактерического периода стал расчет коэффициента окислительного стресса (КОС) (рисунок 18). В норме коэффициент окислительного стресса стремится к условной 1. Значение КОС >1 рассматривается как нарастание степени окислительного стресса. Чем больше величина КОС, тем более интенсивны процессы пероксидации липидов и менее эффективна система антиоксидантной защиты у обследуемого.

У женщин русской этнической группы величина КОС в перименопаузе составила 2,29, а в постменопаузе - 4,79. У представительниц бурятской

этнической группы в перименопаузальном периоде значение КОС равно 0,81, а в постменопаузе – 2,07. Полученные значения подтверждают данные о том, что менопауза является фактором для развития окислительного стресса, наиболее выраженного у представительниц русской этнической группы, у которых дискоординация прооксидантного и оксидантного звеньев системы «ПОЛ-АОЗ» отмечается в самом начале угасания деятельности репродуктивной системы и нарастает по мере прогрессирования климактерия.

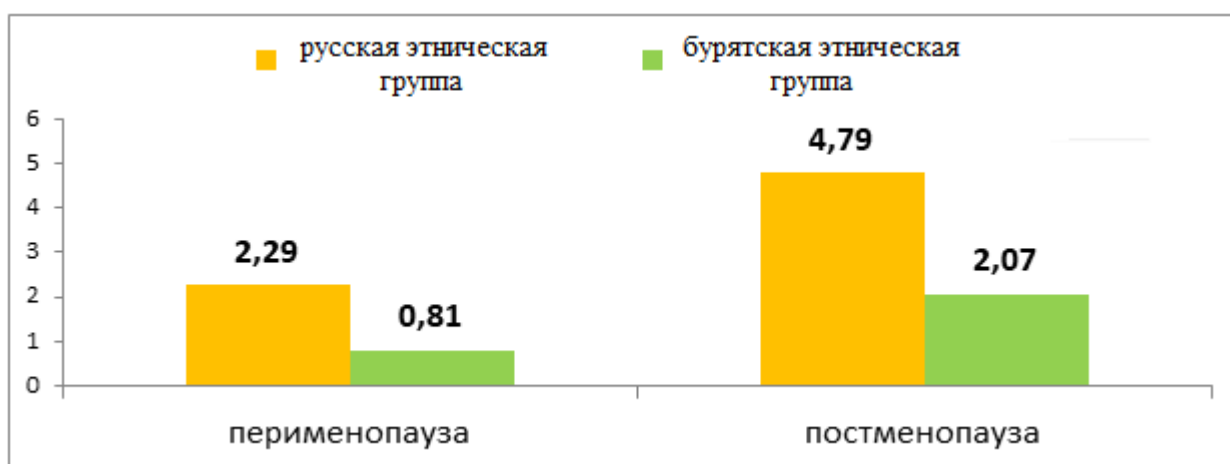


Рисунок 18. Коэффициент окислительного стресса у женщин русской и бурятской этнических групп в зависимости от фазы климактерического периода

Полученные данные подтверждают представление о менопаузе как факторе риска развития окислительного стресса, продемонстрированного в некоторых исследованиях [Signorelli S.S. et al., 2001; Palmieri B. et al., 2007; Гилева В.В. 2009; Ларёва Н.В. и др., 2010; Abdul-Rasheed O.F. et al., 2010; Sanchez-Rodriguez M.A. et al., 2012, Mendoza C.C. et al., 2013; Ogunro P.S. et al., 2014; Taleb-Belkadi O. et al., 2016]. Причиной этого, прежде всего, является возрастной дефицит эстрогенов, приводящий к атерогенным нарушениям в сыворотке крови и, как следствие этого, интенсификации процессов липопероксидации и атеросклеротическим повреждениям сосудов [Ткачева О.Н. и др., 2007; Ельчанинов Д.В., Аккер Л.В., 2011; Lizcano F, Guzman G., 2014; Machi J.F. et al., 2016]. Интересно отметить, что у представительниц русской этнической группы с увеличением возраста выше содержание субстратного обеспечения и продуктов процессов ПОЛ, а у женщин

бурятской этнической группы выявлена противоположная тенденция, несмотря на более высокие уровни в сыворотке крови ОХС и ХСЛПНП по сравнению с репродуктивной фазой. Анализ системы АОЗ показал, что женщины обеих этнических групп в климактерическом периоде имеют более низкое содержание таких важных биоантиоксидантов, как α -токоферол и ретинол, что, вероятнее всего, связано с их расходом на инактивацию продуктов ПОЛ и согласуется с рядом исследований [Vural P. et al., 2005; Ziaei S. et al., 2007; Mata-Granados J.M. et al., 2013]. К настоящему времени выявлена взаимосвязь дефицита витамина Е и атеросклероза, что связывают со способностью витамина Е снижать окисление липопротеидов низкой плотности [Hodis H.N. et al., 1995]. Недостаток α -токоферола является причиной дестабилизации клеточных мембран, снижения их текучести и продолжительности жизни эритроцитов. При дефиците витамина Е в клеточных мембранах наблюдается распад ненасыщенных жирных кислот и уменьшение белкового состава [Меньщикова Е.Б. и др., 2017]. Известно, что α -токоферол влияет на различные звенья репродуктивной системы, стимулируя стероидогенез в яичниках, биосинтез белка в эндометрии и других органах-мишенях стероидных гормонов и его дефицит обладает патогенетической значимостью в угасании репродуктивной функции [Сутурина Л.В. и др., 2001; Корнакова Н.В. и др., 2007; Колесникова Л.И. и др., 2011; Agarwal A. et al., 2012; Данусевич И.Н., 2014].

Другой эффективный антиоксидант – ретинол, не только взаимодействует со свободными радикалами различных видов, но и значительно усиливает антиоксидантное действие α -токоферола, обеспечивая стационарный уровень последнего [Казимирко В.К. и др., 2004], чем, возможно, и объясняется его недостаток у женщин в менопаузе. Более того, ретинол с аскорбатом ингибируют включение селена в состав глутатионпероксидазы. Фермент совместно с токоферолом практически полностью подавляет чрезмерную активацию процессов липопероксидации в биологических мембранах за счет того, α -токоферол эффективно ингибирует радикалы, а глутатионпероксидаза разлагает гидроперекиси, что препятствует их вовлечению в окислительный цикл [Денисов

Л.Н., Лобарева Л.С., 1998; Kancheva V.D. et al., 2013]. Следует отметить, что ретинол участвует в регуляции функции щитовидной железы и может снизить риск ее заболевания [Farhangi M.A. et al., 2012]. В настоящем исследовании у женщин русской этнической группы частота встречаемости патологии щитовидной железы в перименопаузе составила 18,5%, в постменопаузе – 21,4%. В свою очередь, отмечено, что содержание ретинола у этих женщин при прогрессировании менопаузы снижается, и имеет достоверные различия между фазами климактерического периода. У женщин бурятской этнической группы патология щитовидной железы встречалась в 17,7% случаев в перименопаузе и в 13,8% случаев в постменопаузе. В то же время отмечено более низкое содержание ретинола в перименопаузальном периоде.

Достаточным количеством работ показано, что старение связано с прогрессирующим окислением глутатиона и других тиоловых соединений [Harding J.J. et al., 1996; Chen T.S. et al., 2000; Wu G. et al., 2004], что, в свою очередь, приводит к снижению уровня GSH и, соответственно, соотношения GSH/GSSG [Droge W., 2007]. В настоящем исследовании не выявлено изменений в уровнях GSH у представительниц обеих этнических групп, однако уровень GSSG увеличен у женщин русской этнической группы в перименопаузе по сравнению с репродуктивным возрастом, что, возможно, связано с повышением активности глутатионпероксидазы, обеспечивающей окисление глутатиона и инактивацию перекисей. Однако, данный факт может объясняться снижением активности глутатионредуктазы, назначение которой заключается в поддержании высокого уровня GSH и низкого GSSG, и, следовательно, высокого отношения GSH/GSSG [Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009].

При сравнении показателей системы «ПОЛ-АОЗ» в зависимости от этнического фактора статистически значимые различия выявлены во всех исследуемых группах. У женщин репродуктивного возраста бурятской этнической группы выше содержание в сыворотке крови субстратов сопряженными Дв.Св. в 1,88 раза ($p < 0,05$), ДК в 2,16 раза ($p < 0,05$), GSSG в 1,27 раза ($p < 0,05$) при более низком содержании GSH и ретинола (в 1,17 ($p < 0,05$) и

1,74 раза ($p < 0,05$) соответственно) и более высокой активности СОД (в 1,10 раза ($p < 0,05$)) по сравнению с женщинами русского этноса (рисунок 19, рисунок 20).

В перименопаузе у представительниц русской этнической группы обнаружено более высокое содержание ДК (в 1,26 раза ($p < 0,05$)), ТБК-АП (в 1,93 раза ($p < 0,05$)), GSH (в 1,33 раза ($p < 0,05$)) и ретинола (в 1,59 раза ($p < 0,05$)) при более низкой активности СОД (в 1,11 раза ($p < 0,05$)) по сравнению с женщинами бурятской этнической группы (рисунок 21, рисунок 22).

В постменопаузе у представительниц русской этнической группы выше содержание в сыворотке крови GSH в 1,2 раза ($p < 0,05$) и ретинола в 1,31 раза ($p < 0,05$) и ниже активность СОД (в 1,10 раза ($p < 0,05$)) (рисунок 23, рисунок 24).

Выявленные особенности течения процессов липопероксидации и работы системы АОЗ, возможно, обусловлены наследственными факторами, определяющими формирование метаболизма у женщин в зависимости от этнической принадлежности. Обращает на себя внимание факт более высокой активности СОД у буряток, как в репродуктивной фазе, так и в климактерии. В работе О.А. Первушиной (2013) была изучена ассоциация полиморфизма *Ala16Val* гена *SOD 2* с развитием эссенциальной артериальной гипертензии у подростков русской и бурятской популяции, однако, было показано, что данный маркер является универсальным и не имеет этнической составляющей. В то же время, в контрольных группах были найдены отличия, демонстрирующие большую частоту встречаемости полиморфизма с измененной последовательностью у представителей бурятского этноса, но без корреляции с показателями системы «ПОЛ-АОЗ», что предполагает дальнейшее исследование изучения генетических аспектов активности СОД.

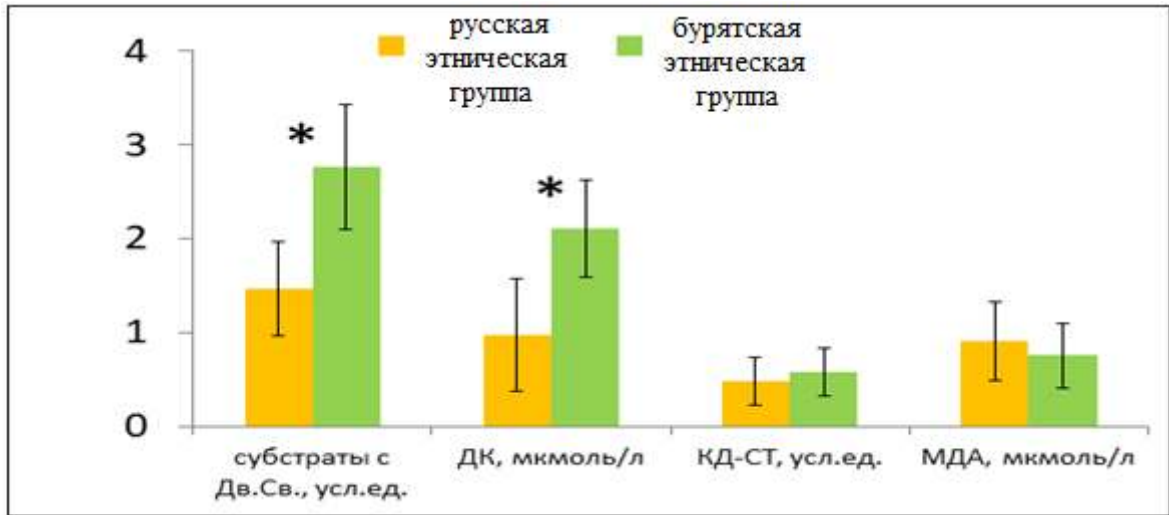


Рисунок 19. Субстраты и продукты ПОЛ у женщин репродуктивного возраста русской и бурятской этнических групп

Примечание: см. Рисунок 11

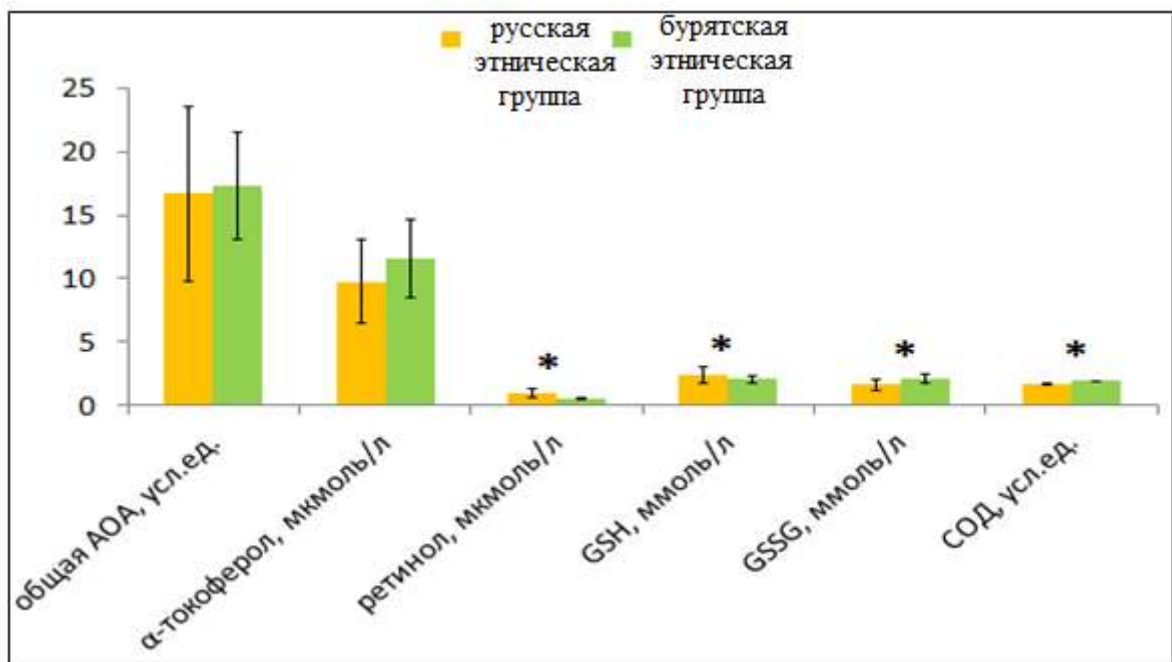


Рисунок 20. Показатели системы АОЗ у женщин репродуктивного возраста русской и бурятской этнических групп

Примечание: см. Рисунок 11

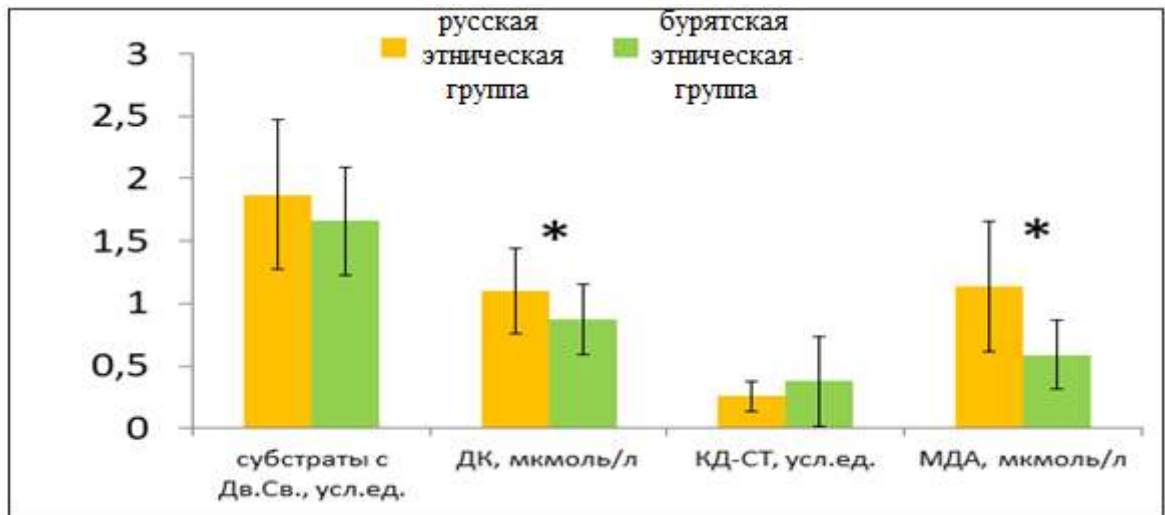


Рисунок 21. Субстраты и продукты ПОЛ у женщин русской и бурятской этнических групп в перименопаузе

Примечание: см. Рисунок 11

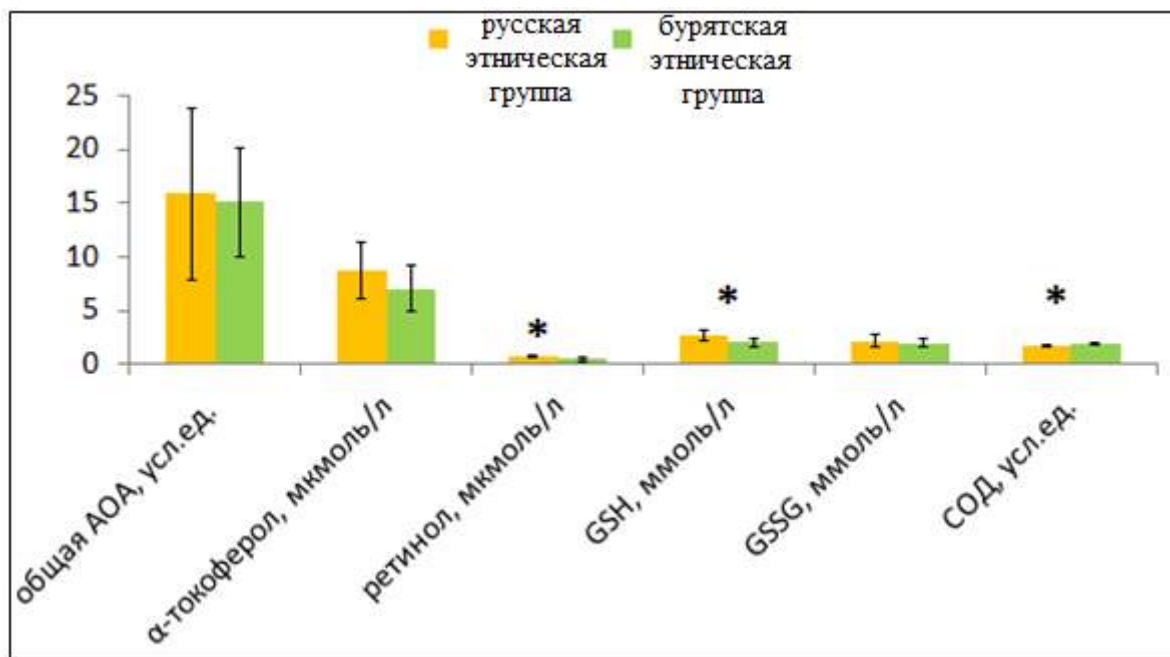


Рисунок 22. Показатели системы АОЗ у женщин русской и бурятской этнических групп в перименопаузе

Примечание: см. Рисунок 11

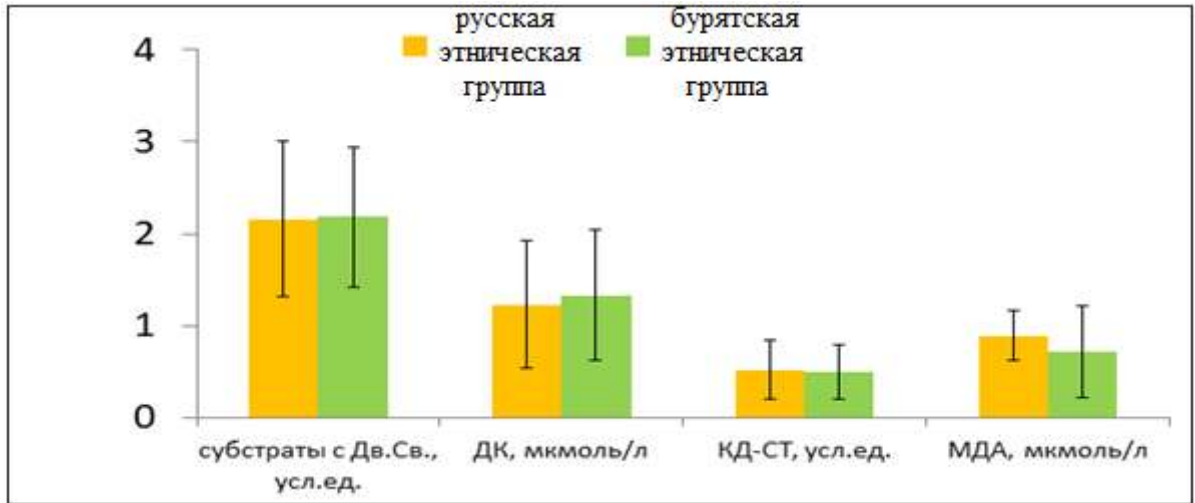


Рисунок 23. Субстраты и продукты ПОЛ у женщин русской и бурятской этнических групп в постменопаузе

Примечание: см. Рисунок 11

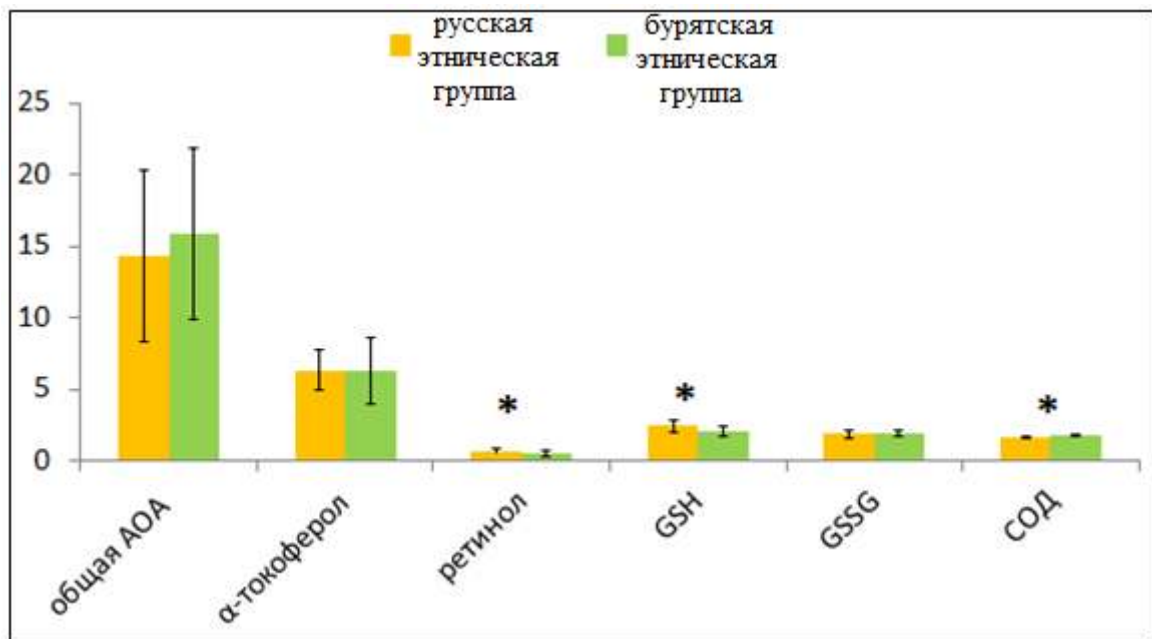


Рисунок 24. Показатели системы АОЗ у женщин русской и бурятской этнических групп в постменопаузе

Примечание: см. Рисунок 11

Другой отличительной особенностью работы системы АОЗ в исследуемых группах является более низкое содержание восстановленного глутатиона и ретинола у буряток. Аналогичные данные были выявлены у практически здоровых фертильных мужчин. Более низкий уровень GSH у бурят может быть обусловлен повышенной активностью глутатионпероксидазы, либо снижением активности глутатионредуктазы, однако, достоверных различий по активности данных ферментов у мужчин не было выявлено. Более того, автором была исследована частота встречаемости полиморфизмов генов семейства глутатион-S-трансфераз GSTM1, GSTT1 и GSTP1, контролирующих синтез ферментов второй фазы детоксикации, однако результаты не показали межэтнических различий [Курашова Н.А., 2017], что также требует дальнейшего изучения генетических аспектов межэтнических особенностей работы системы глутатиона.

Известно, что ретинол, наравне с антиоксидантной функцией, является прогормоном, который трансформируется в ретиноевую кислоту, образующей прочные комплексы с цитоплазматическими рецепторами. Данные комплексы связываются с определенными участками ДНК и стимулируют транскрипцию генов, продуктами которых являются белки, влияющие на рост, дифференцировку и регенерацию тканей [Кулинский В.И., 2005]. Учитывая это, а также факт того, что русская этническая группа в данном исследовании представляет собой пришлое население Восточной Сибири, большее содержание ретинола, возможно, обусловлено необходимостью адаптации к территории проживания.

6.2. Закономерности изменений состояния липидного обмена и системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в разных фазах климактерического периода

Результаты исследования состояния липидного обмена у пациенток с нарушениями сна представлены в таблицах 10,11 и на рисунках 25,26. Учитывая

влияние гипоксии на метаболические процессы, пациентки с инсомнией и СОАС были определены в отдельную группу.

Как видно из таблицы 10, у пациенток русской этнической группы в перименопаузе с инсомнией+СОАС по сравнению с контрольной группой и пациентками с инсомнией выше содержание в сыворотке крови ОХС в 1,19 раза ($p<0,05$) и 1,16 раза ($p<0,05$), а также ХСЛПНП в 1,37 раза ($p<0,05$) и 1,27 раза ($p<0,05$) соответственно (рисунок 25). КА выше в 1,41 раза ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой.

У пациенток русской этнической группы в постменопаузе с инсомнией+СОАС по сравнению с контрольной группой и пациентками с инсомнией выше содержание в сыворотке крови ОХС в 1,19 раза ($p<0,05$) и 1,26 раза ($p<0,05$), ТГ в 1,46 раза ($p<0,05$) и 1,52 раза ($p<0,05$), ХСЛПНП в 1,30 раза ($p<0,05$) и 1,42 раза ($p<0,05$), ХСЛПОНП в 1,35 раза ($p<0,05$) и 1,41 раза ($p<0,05$), а также ниже содержание ХСЛПВП в 1,27 раза ($p<0,05$) и 1,35 раза ($p<0,05$) соответственно (таблица 11, рисунок 26). КА выше в 1,54 раза ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой и в 1,76 раза ($p<0,05$) по сравнению с группой женщин с инсомнией.

Далее нами были исследованы процессы ПОЛ-АОЗ в изучаемых группах. Результаты представлены в таблицах 12,13 и на рисунках 27,28,29,30.

У пациенток русской этнической группы в перименопаузальном периоде с инсомнией по сравнению с контролем и группой женщин с инсомнией+СОАС выше содержание в сыворотке крови первичных продуктов ПОЛ – ДК в 1,25 раза ($p<0,05$) и в 1,45 раза ($p<0,05$) соответственно. У пациенток с нарушениями сна, как с инсомнией, так и с инсомнией+СОАС выше содержание вторичных продуктов липопероксидации – КД-СТ в 2,27 раза ($p<0,05$) и в 1,96 раза ($p<0,05$) по сравнению с контрольными значениями (таблица 12, рисунок 27). При оценке системы АОЗ статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было (рисунок 28). Величина КОС при инсомнии составила 2,5; при инсомнии и СОАС – 2,1.

Таблица 10. Показатели липидного обмена в сыворотке крови женщин перименопаузального периода русской этнической группы в зависимости от наличия нарушений сна

Показатель	Контроль, (n=19)	Инсомния, (n=19)	Инсомния+СОАС,(n=18)	Критерий значимости различий
	1	2	3	
	<i>M±σ</i> <i>Me</i> <i>25-й и 75-й процентиль</i>			
ОХС, ммоль/л	4,38±0,86 4,24 3,80-5,18	4,51±1,06 4,05 3,82-5,09	5,23±1,19 5,44 4,46-6,01	P1-3 P2-3
ТГ, ммоль/л	0,93±0,56 0,80 0,49-1,19	0,92±0,52 0,88 0,45-1,18	0,98±0,39 0,95 0,79-1,08	-
ХСЛПВП, ммоль/л	1,26±0,28 1,33 0,99-1,50	1,25±0,34 1,23 1,00-1,48	1,18±0,26 1,23 0,93-1,33	-
ХСЛПНП, ммоль/л	2,64±0,84 2,40 2,07-3,19	2,85±0,88 2,62 2,25-3,51	3,61±1,22 4,02 2,81-4,30	P1-3 P2-3
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,42±0,26 0,33 0,22-0,54	0,42±0,24 0,40 0,20-0,54	0,45±0,18 0,43 0,36-0,49	-
КА	2,60±1,02 2,51 1,84-3,22	2,82±1,28 2,75 2,13-3,15	3,67±1,48 3,56 2,46-4,84	P1-3

Примечание: см. Таблицу 1

Таблица 11. Показатели липидного обмена в сыворотке крови женщин постменопаузального периода русской этнической группы в зависимости от наличия нарушений сна

Показатель	Контроль, (n=26)	Инсомния, (n=27)	Инсомния+СОАС, (n=17)	Критерий значимости различий
	1	2	3	
	<i>М±σ Ме 25-й и 75-й процентиль</i>			
ОХС, ммоль/л	5,36±1,21 5,08 4,53-6,04	5,06±1,25 4,94 4,21-5,73	6,37±1,21 6,19 5,21-7,38	P1-3 P2-3
ТГ, ммоль/л	1,12±0,54 1,03 0,69-1,30	1,07±0,59 0,97 0,63-1,37	1,63±0,22 1,59 1,51-1,78	P1-3 P2-3
ХСЛПВП, ммоль/л	1,16±0,23 1,10 0,98-1,37	1,23±0,33 1,16 1,04-1,37	0,91±0,19 0,88 0,80-1,02	P1-3 P2-3
ХСЛПНП, ммоль/л	3,69±1,11 3,58 2,84-4,35	3,36±1,12 3,35 2,55-3,69	4,78±0,79 4,55 4,26-5,42	P1-3 P2-3
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,51±0,24 0,47 0,31-0,59	0,49±0,27 0,44 0,29-0,62	0,69±0,20 0,68 0,54-0,78	P1-3 P2-3
КА	3,80±1,61 3,54 2,74-4,42	3,34±1,33 3,04 2,31-4,25	5,87±2,17 5,56 4,22-7,63	P1-3 P2-3

Примечание: см. Таблицу 1

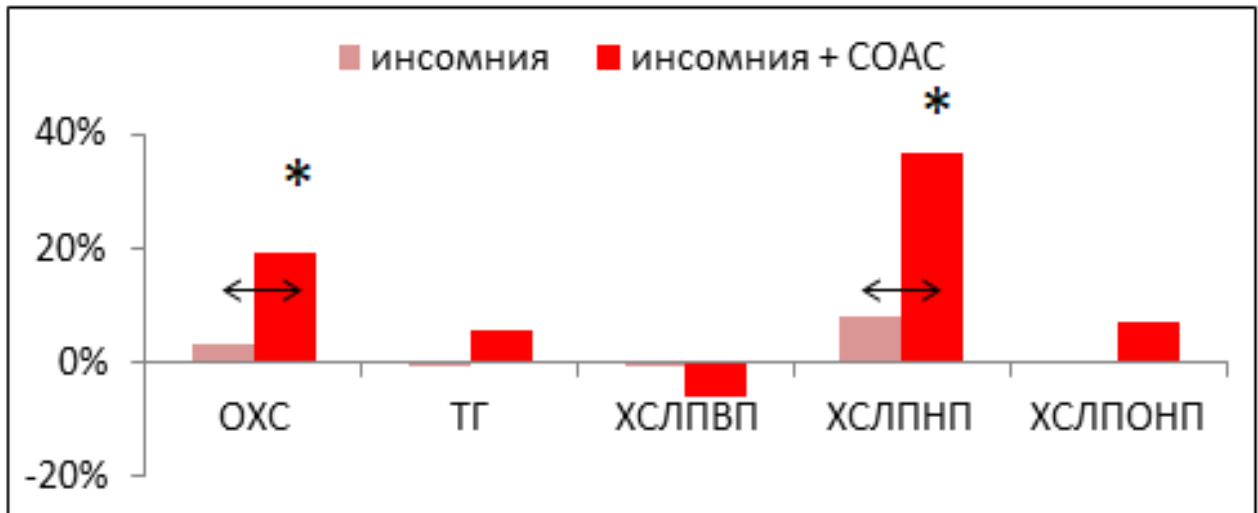


Рисунок 25. Относительные величины показателей липидного обмена у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в перименопаузе (0% - контроль)

Примечание: см. Рисунок 13

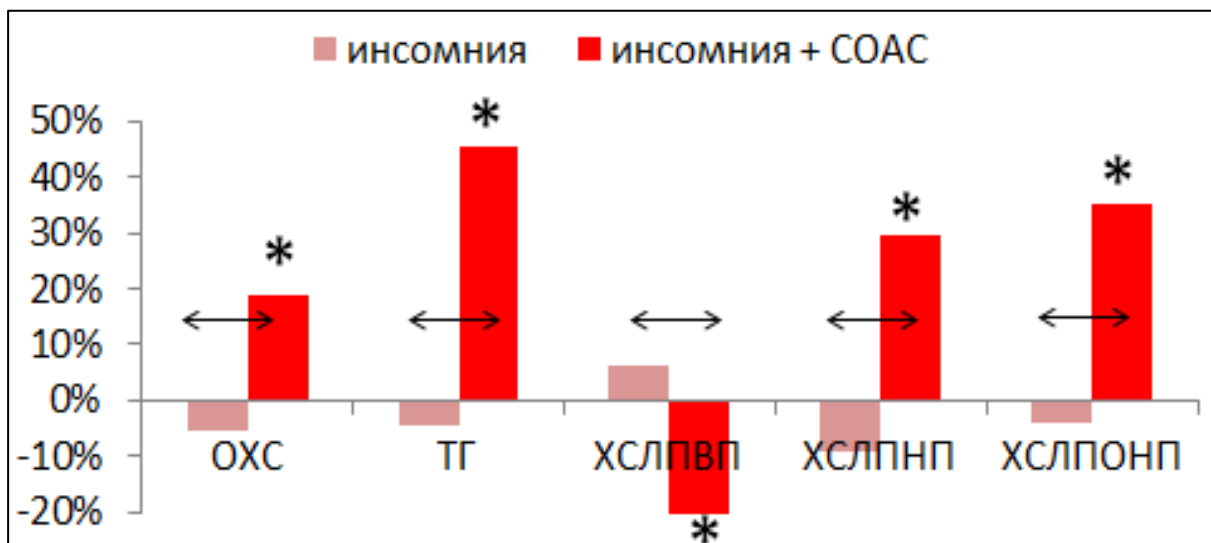


Рисунок 26. Относительные величины показателей липидного обмена у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в постменопаузе (0% - контроль)

Примечание: см. Рисунок 13

Таблица 12. Содержание субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ в сыворотке крови женщин перименопаузального периода русской этнической группы в зависимости от наличия нарушений сна

Показатель	Контроль, (n=19)	Инсомния, (n=19)	Инсомния+СОАС, (n=18)	Критерий значимости различий
	1	2	3	
	<i>М±σ</i> <i>Me</i> <i>25-й и 75-й процентиль</i>			
Субстраты с сопряженными Дв.Св., усл.ед.	1,87±0,60 1,82 1,54-2,22	2,04±1,20 1,85 1,26-2,30	1,73±0,47 1,63 1,33-2,14	-
ДК, мкмоль/л	1,10±0,35 1,14 0,92-1,40	1,38±0,90 1,26 0,70-1,62	0,95±0,60 0,88 0,46-1,44	P1-2 P2-3
КД-СТ, усл.ед.	0,26±0,12 0,26 0,16-0,30	0,59±0,37 0,47 0,34-0,92	0,51±0,20 0,48 0,36-0,65	P1-2 P1-3
ТБК-АП, мкмоль/л	1,14±0,52 1,00 0,67-1,48	1,34±0,52 1,25 1,03-1,67	1,12±0,32 1,11 0,84-1,33	-
Общая АОА, усл.ед.	15,89±7,99 12,42 10,42-21,56	14,63±6,45 14,70 9,22-18,97	14,58±2,32 14,63 13,48-15,18	-
СОД, усл.ед.	1,66±0,10 1,68 1,62-1,76	1,71±0,09 1,73 1,69-1,75	1,71±0,11 1,72 1,64-1,79	-

GSH, ммоль/л	2,67±0,53 2,61 2,36-3,16	2,52±0,48 2,59 2,21-2,81	2,68±0,37 2,69 2,50-2,89	-
GSSG, ммоль/л	2,17±0,60 2,11 1,64-2,62	1,84±0,41 1,81 1,56-2,14	1,85±0,53 1,77 1,33-2,36	-
α-токоферол, мкмоль/л	8,71±2,56 9,01 6,46-9,95	8,51±4,00 7,51 5,70-9,43	8,14±2,43 8,26 5,88-10,64	-
Ретинол, мкмоль/л	0,73±0,19 0,67 0,61-0,86	0,79±0,31 0,81 0,53-0,93	0,67±0,23 0,60 0,52-0,79	-

Примечание: см. Таблицу 1

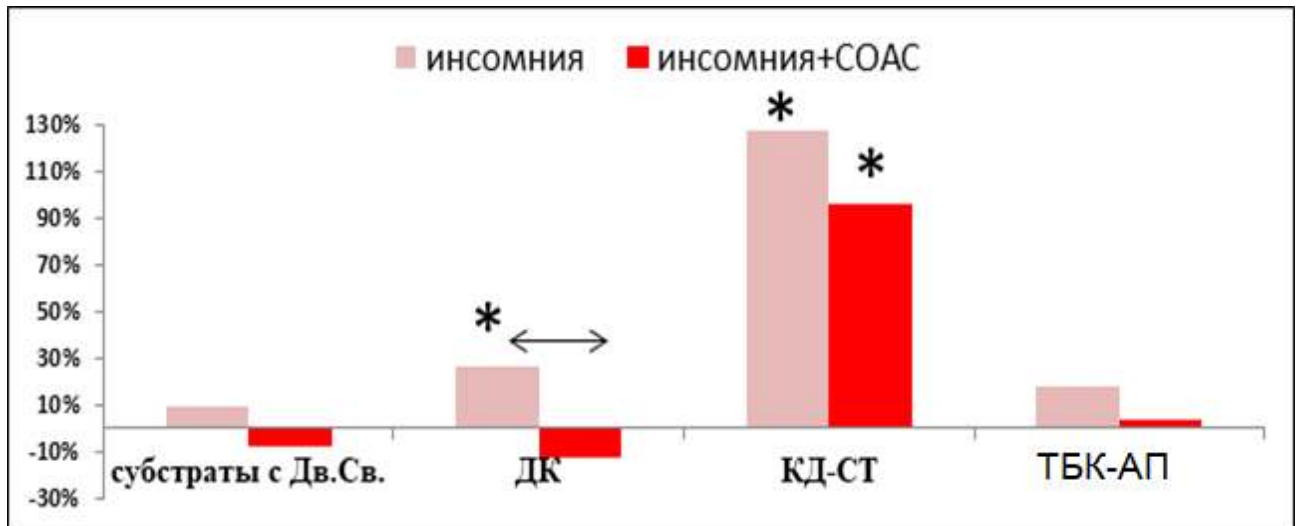


Рисунок 27. Относительные величины показателей процессов липопероксидации у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в перименопаузе (0% - контроль)

Примечание: см. Рисунок 13

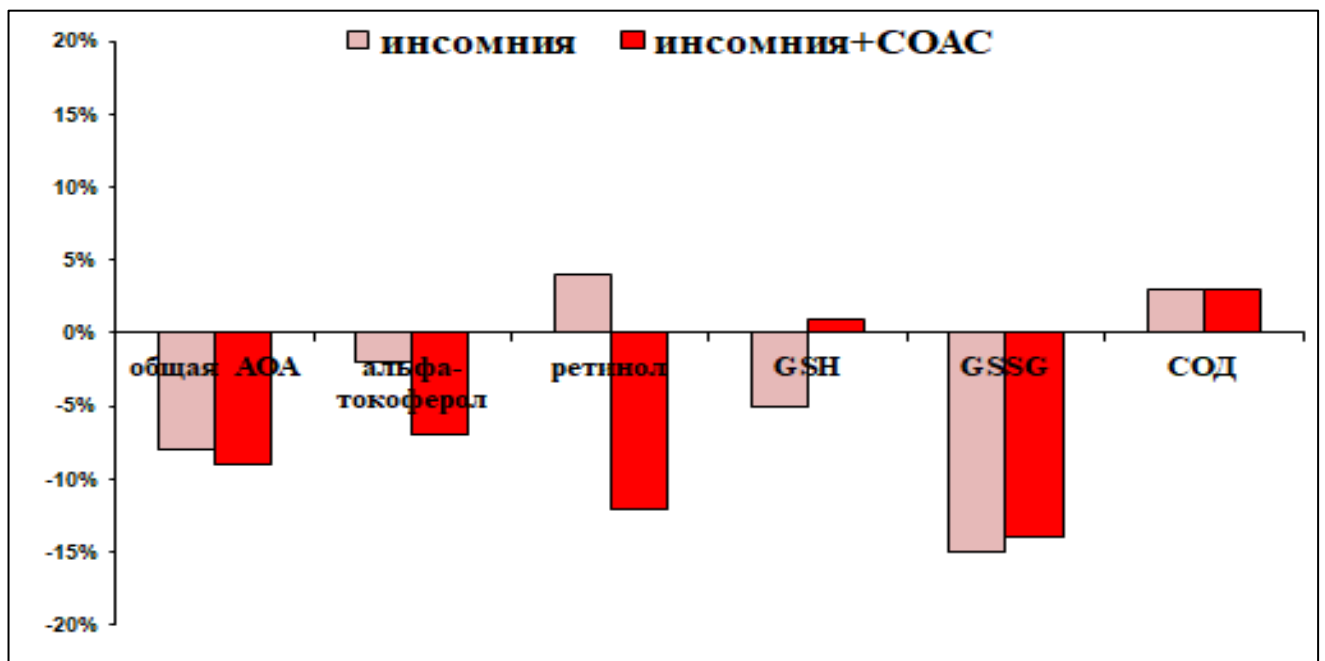


Рисунок 28. Относительные величины показателей системы АОЗ у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в перименопаузе (0% - контроль)

При исследовании системы «ПОЛ-АОЗ» у пациенток постменопаузального периода русской этнической группы с инсомнией выявлено более высокое содержание субстратов с сопряженными Дв.Св. (в 1,31 раза ($p<0,05$)) и ДК (в 1,42 раза ($p<0,05$)) по сравнению с контрольной группой. Содержание конечных продуктов липопероксидации – ТБК-АП выше контрольных значений как в группе женщин с инсомнией, так и с инсомнией+СОАС (в 1,21 раза ($p<0,05$) и в 1,27 раза ($p<0,05$) соответственно) (таблица 13, рисунок 29). Наравне с этим, у пациенток с инсомнией и СОАС уровень общей АОА сыворотки крови ниже в 1,25 раза ($p<0,05$) по сравнению с контрольными значениями (рисунок 30).

Достоверно значимые различия между группами с патологиями заключаются в более высоком содержании КД-СТ (в 1,36 раза ($p<0,05$)) и повышенном уровне общей АОА сыворотки крови (в 1,38 раза ($p<0,05$)) у пациенток с инсомнией по сравнению с группой женщин с инсомнией+СОАС (рисунок 29, рисунок 30). Величина КОС как при инсомнии, так и при сочетании инсомнии с СОАС составила 2,6.

Еще в 1994 году E. Reimund было высказано предположение, что свободные радикалы накапливаются в организме во время бодрствования и инактивируются во время сна, что достигается за счет снижения скорости их образования и повышения эффективности системы АОЗ, вследствие чего, нарушения сна могут приводить к развитию в организме окислительного стресса [Reimund E., 1994].

Результаты экспериментальных исследований по ассоциации депривации сна и окислительного стресса неоднозначны. Так, недостаток сна может быть 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 [Suer C. et al., 2011]. Другие исследования не показали каких-либо изменений параметров липопероксидации в головном мозге, печени, скелетных мышцах крыс при депривации сна в 1-2 недели [Gopalakrishnan A., Cirelli C., 2004]. Также показана зависимость параметров системы «ПОЛ-АОЗ» от времени депривации сна. Так, при лишении сна на период в 24, 48, 72 и

Таблица 13. Содержание субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ в сыворотке крови постменопаузальных женщин русской этнической группы в зависимости от наличия нарушений сна

Показатель	Контроль, (n=26)	Инсомния, (n=27)	Инсомния+СОАС, (n=17)	Критерий значимости различий
	1	2	3	
	<i>М±σ</i> <i>Me</i> <i>25-й и 75-й процентиль</i>			
Субстраты с сопряженными Дв.Св., усл.ед.	2,16±0,85 2,06 1,72-2,66	2,83±1,05 2,68 2,00-3,48	2,41±0,89 2,52 1,88-2,86	P1-2
ДК, мкмоль/л	1,23±0,70 1,11 0,66-1,88	1,75±0,69 1,80 1,06-2,18	1,39±0,81 1,34 0,66-1,74	P1-2
КД-СТ, усл.ед.	0,52±0,32 0,46 0,34-0,60	0,57±0,26 0,52 0,32-0,70	0,42±0,23 0,40 0,24-0,54	P2-3
ТБК-АП, мкмоль/л	0,89±0,28 0,87 0,67-1,12	1,08±0,33 0,95 0,87-1,28	1,13±0,45 0,92 0,77-1,61	P1-2 P1-3
Общая АОА, усл.ед.	14,29±5,98 12,26 9,94-17,65	15,88±6,24 14,89 9,82-21,50	11,47±5,62 11,07 7,07-13,76	P1-3 P2-3
СОД, усл.ед.	1,64±0,08 1,62 1,59-1,74	1,73±0,13 1,70 1,65-1,84	1,70±0,14 1,71 1,60-1,82	-

GSH, ммоль/л	2,46±0,45 2,37 2,22-2,56	2,50±0,54 2,40 2,17-2,96	2,51±0,48 2,54 2,09-2,72	-
GSSG, ммоль/л	1,87±0,35 1,84 1,64-2,02	1,95±0,48 1,86 1,53-2,21	1,90±0,50 1,74 1,60-2,14	-
α-токоферол, мкмоль/л	6,35±1,42 5,94 5,32-7,33	6,90±3,00 5,82 5,07-7,70	6,68±1,55 6,81 5,51-7,04	-
Ретинол, мкмоль/л	0,64±0,18 0,63 0,49-0,77	0,64±0,18 0,59 0,47-0,84	0,68±0,19 0,73 0,55-0,79	-

Примечание: см. Таблицу 1

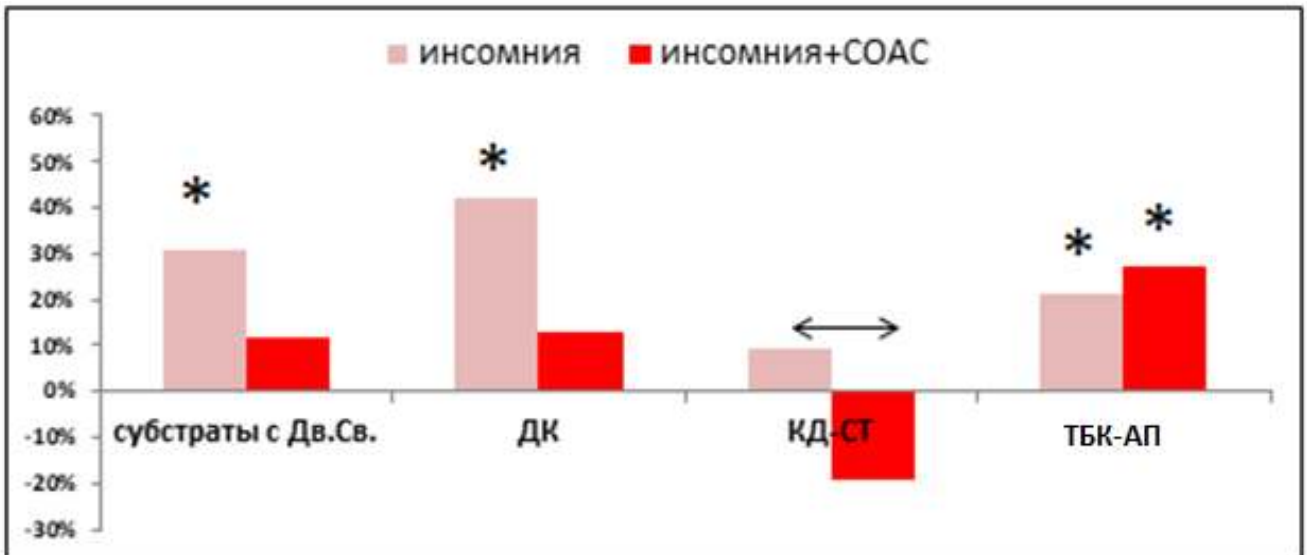


Рисунок 29. Относительные величины показателей процессов липопероксидации у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в постменопаузе (0% - контроль)

Примечание: см. Рисунок 13

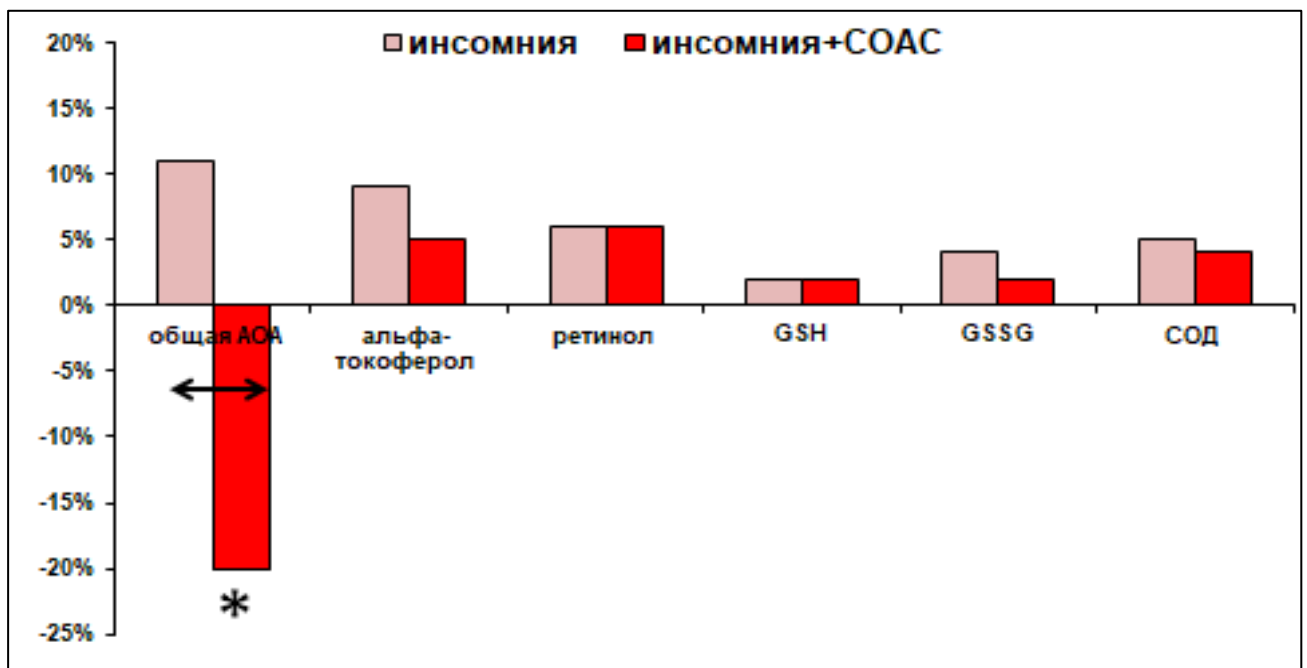


Рисунок 30. Относительные величины показателей системы АОЗ у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в постменопаузе (0% - контроль)

Примечание: см. Рисунок 13

96 часов увеличение уровня МДА отмечается при 48 и 72-часовой депривации [Thamaraiselvi K. et al., 2012]. При кратковременной полной депривации сна (6 часов) отмечается повышение уровня GSH в коре головного мозга, ствола мозга базальных отделах переднего мозга, а также активности глутатионпероксидазы в гиппокампе и мозжечке [Ramanathan L. et al., 2010], и снижение активности Cu/Zn-СОД в гиппокампе и стволе мозга при 5-10-дневном лишении сна [Ramanathan L. et al., 2002].

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 [Gulec M. et al., 2012]. В. Liang с соавт. (2013) в своем исследовании показали снижение общего антиоксидантного статуса и повышение оксидантного звена и коэффициента окислительного стресса при инсомнических расстройствах, что по их предположению может быть связано со снижением активности антиоксидантного фермента — параоксаназы [Liang B. et al., 2013]. Однако, их исследуемые группы не были разделены по гендерному признаку, хотя литературные данные свидетельствуют о гендерных различиях в процессах липопероксидации и активности системы АОЗ [Mendoza-Nunez V.M. et al., 2010]. D.E. Nachul с соавт. (2006) продемонстрировали повышенный уровень ТБК-АП при контрольных уровнях активности каталазы и СОД у женщин в постменопаузе с нарушениями сна [Nachul D.E. et al., 2006], что согласуется с данными нашей работы. В последние годы высказано предположение о регулирующей роли сна в липидном гомеостазе [Davies S.K. et al., 2014; Weljie A.M. et al., 2015], показана зависимость концентрации липидов от циркадной системы [Chua E.C-P. et al., 2015] и, сокращение времени сна может приводить к увеличению субстратного обеспечения ПОЛ, а при снижении активности системы АОЗ и к развитию окислительного стресса. Согласно результатам некоторых исследований, окислительный стресс отмечается и при СОАС. Гипоксия, возникающая при данном патологическом состоянии и являясь стрессором, вызывает изменения свободнорадикального гомеостаза. Так, при нарушенном дыхании во сне показано

повышенное содержание свободных радикалов в лейкоцитах [Schulz R. et al., 2000; Dyugovskaya L. et al., 2002], плазме, моче и конденсате выдыхаемого воздуха [Wysocka E. et al., 2008], интенсификация процессов липопероксидации [Barcelo´ A. et al., 2000; Vishnevsky A. et al., 2004; Wysocka E. et al., 2008; Мадаева И.М. и др., 2009; Baysal E. et al., 2012], окисление ДНК [Yamauchi M. et al., 2005]. Однако, некоторыми исследованиями не продемонстрировано развитие окислительного стресса при СОАС [Ozturk L. et al., 2003; Alzoghaibi M.A. et al., 2005; Svatikova A. et al., 2005], что оставляет спорным вопрос об его ассоциации с данным патологическим состоянием. М. Simiakakis с 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. 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 было также продемонстрировано в ряде исследований [Barcelo´ A. et al., 2006; Wysocka E. et al., 2008], однако, не было выявлено изменений в активности СОД [Alzoghaibi M.A. et al., 2005] и глутатионпероксидазы [Barcelo´ A. et al., 2006]. Более того, показано, что интенсивность окислительного стресса при СОАС коррелирует со степенью тяжести патологии [Lloret A. et al., 2007; Мадаева И.М., 2009; Horps E. et al., 2014]. Так, при предклинических проявлениях нарушений дыхания во время сна наблюдается баланс между прооксидантным и антиоксидантным звеном системы «ПОЛ-АОЗ» с последующим истощением адаптивно- компенсаторных механизмов системы при нарастании степени тяжести и длительности клинических проявлений [Мадаева И.М., 2009].

Таким образом, при коморбидности инсомнии и СОАС логично было бы выявить более высокое содержание продуктов ПОЛ, чем в группе с инсомнией. Однако, мы не обнаружили достоверной межгрупповой разницы по данным

показателям, в т.ч. и по величине КОС у представительниц русской этнической группы.

6.3. Закономерности изменений состояния липидного обмена и системы ПОЛ-АОЗ у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в разных фазах климактерического периода

При сравнении показателей липидного обмена у перименопаузальных женщин бурятской этнической группы статистически значимые различия выявлены в отношении ОХС и ХСЛПНП, содержание которых выше у пациенток с инсомнией+СОАС в 1,21 раза ($p<0,05$) и 1,19 раза ($p<0,05$) соответственно по сравнению с контролем (таблица 14, рисунок 31).

В постменопаузе у пациенток с инсомнией+СОАС по сравнению с контрольной группой и пациентками с инсомнией выше содержание в сыворотке крови ОХС в 1,22 раза ($p<0,05$) и 1,32 раза ($p<0,05$), ХСЛПНП в 1,30 раза ($p<0,05$) и 1,43 раза ($p<0,05$) соответственно. Более того, при инсомнии и СОАС снижено содержание ХСЛПВП в 1,20 раза ($p<0,05$) по сравнению с контролем. КА выше в 1,55 раза ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой и в 1,58 раза ($p<0,05$) по сравнению с группой женщин с инсомнией (таблица 15, рисунок 32).

У пациенток в перименопаузе бурятской этнической группы как с инсомнией, так и с инсомнией+СОАС в сравнении с контрольными значениями выше субстратное обеспечение процессов ПОЛ (в 1,31 раза ($p<0,05$) и в 1,36 раза ($p<0,05$) соответственно) и содержание ДК (в 1,37 раза ($p<0,05$) и в 1,63 раза ($p<0,05$) соответственно) при снижении активности СОД на 9% ($p<0,05$). У пациенток с инсомнией по сравнению с контролем выше содержание КД-СТ в 1,32 раза ($p<0,05$) при сниженном уровне α -токоферола (в 1,24 раза ($p<0,05$)), а по сравнению с группой инсомния+СОАС ниже содержание ДК в 1,19 раза ($p<0,05$) (таблица 16, рисунок 33, рисунок 34). Величина КОС при инсомнии составила 3,4; при инсомнии и СОАС – 3,9.

Таблица 14. Показатели липидного обмена в сыворотке крови перименопаузальных женщин бурятской этнической группы в зависимости от наличия нарушений сна

Показатель	Контроль, (n=23)	Инсомния, (n=17)	Инсомния+СОАС, (n=16)	Критерий значимости различий
	1	2	3	
	<i>М±σ Me 25-й и 75-й процентиль</i>			
ОХС, ммоль/л	4,48±0,80 4,28 3,85-5,32	4,88±0,51 4,93 4,58-5,13	5,41±0,99 5,35 4,58-6,12	P1-3
ТГ, ммоль/л	1,14±0,28 1,06 0,96-1,36	1,00±0,22 0,96 0,84-1,13	1,19±0,33 1,17 1,01-1,45	-
ХСЛПВП, ммоль/л	1,13±0,16 1,08 1,02-1,22	1,18±0,27 1,12 1,00-1,35	1,20±0,13 1,25 1,14-1,27	-
ХСЛПНП, ммоль/л	2,82±0,73 2,76 2,09-3,48	3,24±0,50 3,34 2,75-3,58	3,35±0,89 3,42 2,92-3,67	P1-3
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,52±0,13 0,48 0,44-0,62	0,46±0,10 0,44 0,38-0,51	0,54±0,15 0,53 0,46-0,66	-
КА	3,01±0,80 2,88 2,55-3,41	3,29±0,89 3,39 2,59-3,77	3,26±1,04 3,25 2,78-3,80	-

Примечание: см. Таблицу 1

Таблица 15. Показатели липидного обмена в сыворотке крови постменопаузальных женщин бурятской этнической группы в зависимости от наличия нарушений сна

Показатель	Контроль, (n=21)	Инсомния, (n=29)	Инсомния+СОАС, (n=26)	Критерий значимости различий
	1	2	3	
	<i>М±σ</i> <i>Me</i> <i>25-й и 75-й процентиль</i>			
ОХС, ммоль/л	5,40±1,01 5,29 4,83-5,77	4,97±0,71 5,07 4,26-5,32	6,58±1,29 5,83 5,41-7,22	P1-3 P2-3
ТГ, ммоль/л	1,22±0,27 1,17 1,02-1,36	1,14±0,29 1,07 0,88-1,41	1,23±0,37 1,13 1,01-1,42	-
ХСЛПВП, ммоль/л	1,30±0,23 1,30 1,13-1,40	1,22±0,19 1,16 1,08-1,37	1,08±0,13 1,01 0,99-1,15	P1-3
ХСЛПНП, ммоль/л	3,55±0,79 3,51 3,15-3,83	3,23±0,67 3,33 2,67-3,57	4,61±0,67 4,38 4,08-5,22	P1-3 P2-3
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,56±0,12 0,54 0,46-0,62	0,52±0,13 0,49 0,40-0,64	0,50±0,17 0,47 0,39-0,61	-
КА	3,22±0,71 3,02 2,60-3,83	3,15±0,84 3,07 2,70-3,70	4,98±0,97 4,75 4,15-5,76	P1-3 P2-3

Примечание: см. Таблицу 1

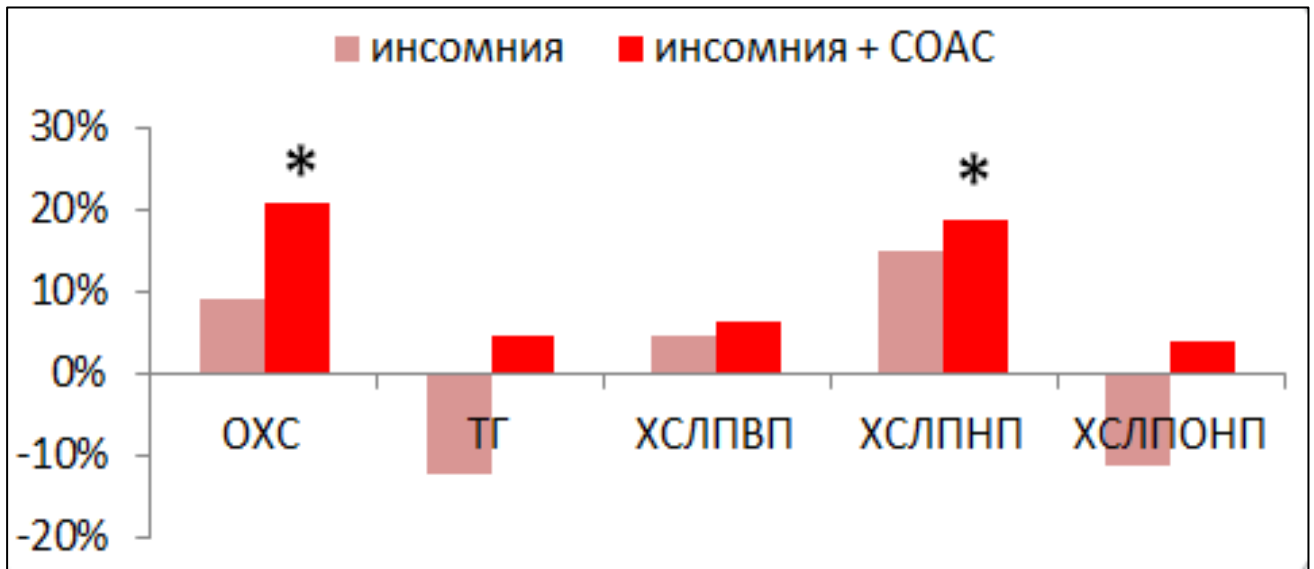


Рисунок 31. Относительные величины показателей липидного обмена у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в перименопаузе (0% - контроль)

Примечание: см. Рисунок 11

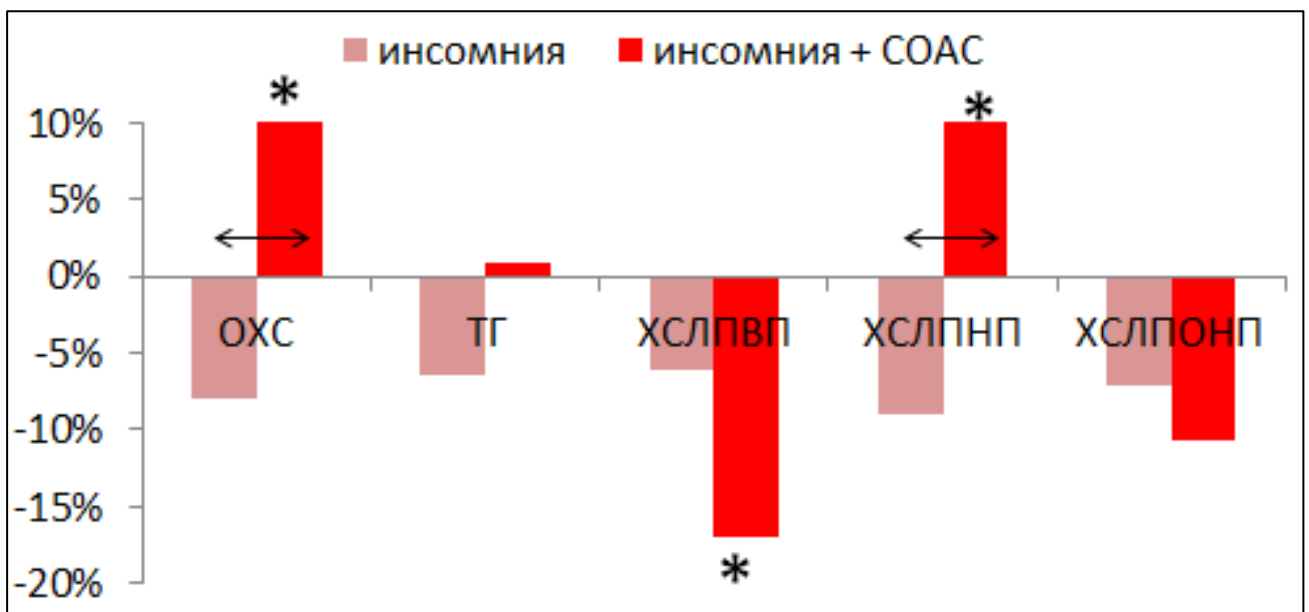


Рисунок 32. Относительные величины показателей липидного обмена у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в постменопаузе (0% - контроль)

Примечание: см. Рисунок 13

Таблица 16. Содержание субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ в сыворотке крови перименопаузальных женщин бурятской этнической группы в зависимости от наличия нарушений сна

Показатель	Контроль, (n=23)	Инсомния, (n=17)	Инсомния+СОАС, (n=16)	Критерий значимости различий
	1	2	3	
	<i>M±σ</i> <i>Me</i> <i>25-й и 75-й процентиль</i>			
Субстраты с сопряженными Дв.Св., усл.ед.	1,66±0,43	2,17±0,87	2,26±1,10	P1-2
	1,74	1,88	1,88	P1-3
	1,30-2,06	1,62-2,58	1,66-2,50	
ДК, мкмоль/л	0,87±0,28	1,19±0,75	1,42±0,86	P1-2
	0,92	0,88	1,18	P1-3
	0,70-1,04	0,62-1,66	0,78-1,96	P2-3
КД-СТ, усл.ед.	0,38±0,36	0,50±0,53	0,43±0,36	P1-2
	0,30	0,34	0,28	
	0,14-0,48	0,20-0,38	0,20-0,42	
ТБК-АП, мкмоль/л	0,59±0,28	0,64±0,51	0,62±0,33	-
	0,51	0,50	0,51	
	0,35-0,77	0,31-0,82	0,39-0,93	
Общая АОА, усл.ед.	15,11±5,08	12,65±4,98	15,59±4,85	-
	15,92	11,27	15,66	
	10,59-18,97	10,00-15,59	11,75-19,26	
СОД, усл.ед.	1,84±0,11	1,69±0,11	1,69±0,16	P1-2
	1,87	1,71	1,70	P1-3
	1,77-1,92	1,61-1,76	1,66-1,77	

GSH, ммоль/л	2,01±0,43 1,97 1,68-2,21	2,02±0,51 1,86 1,73-2,16	2,13±0,48 2,14 1,62-2,43	-
GSSG, ммоль/л	2,00±0,37 2,01 1,74-2,23	1,86±0,31 1,89 1,66-2,06	1,95±0,53 1,89 1,72-2,23	-
α-токоферол, мкмоль/л	7,06±2,12 5,98 5,51-7,95	5,71±1,95 5,56 3,88-6,69	6,14±2,92 5,45 4,35-6,21	P1-2
Ретинол, мкмоль/л	0,46±0,12 0,42 0,38-0,58	0,49±0,17 0,45 0,40-0,50	0,57±0,20 0,53 0,43-0,70	-

Примечание: см. Таблицу 1

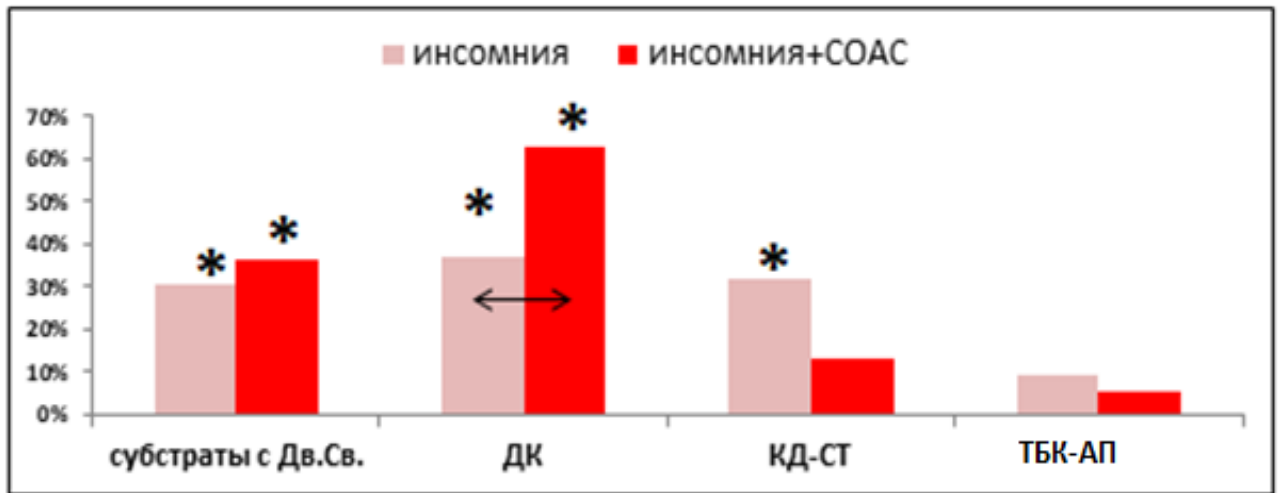


Рисунок 33. Относительные величины показателей процессов липопероксидации у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в перименопаузе (0% - контроль)

Примечание: см. Рисунок 13

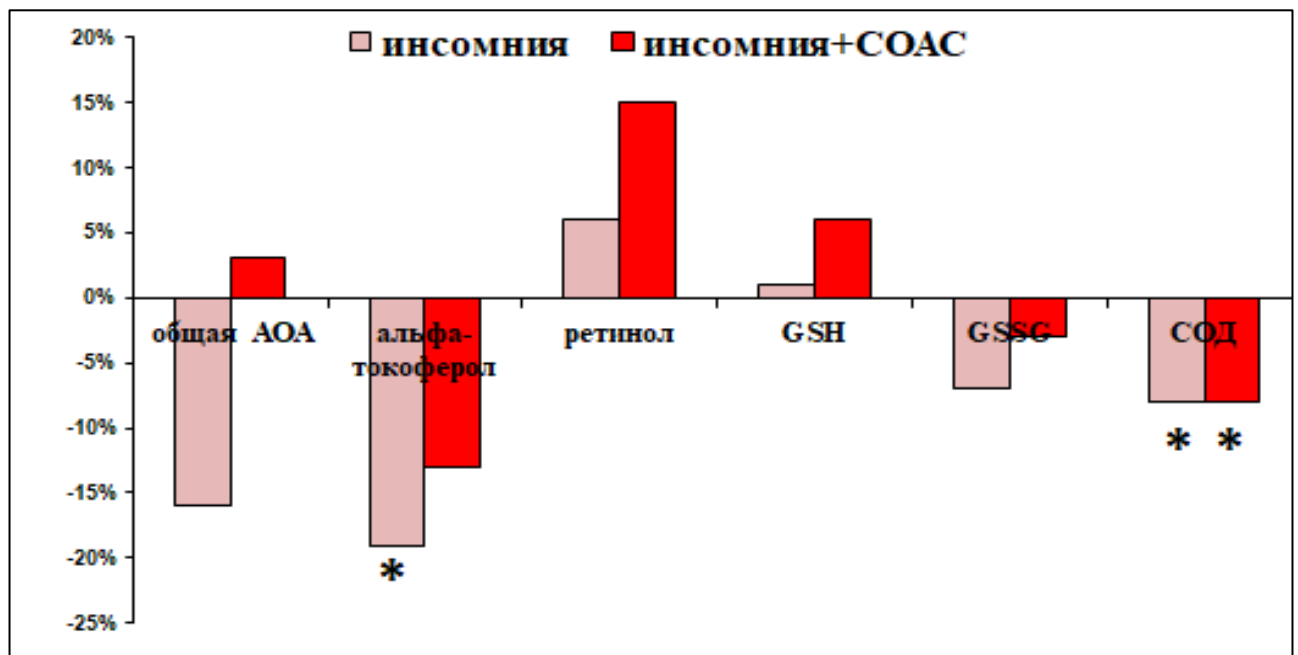


Рисунок 34. Относительные величины показателей системы АОЗ у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в перименопаузе (0% - контроль)

Примечание: см. Рисунок 11

При исследовании системы «ПОЛ-АОЗ» у представительниц бурятской этнической группы в постменопаузе достоверно значимые различия заключались в более высоком содержании ТБК-АП (в 1,51 раза ($p<0,05$) и в 1,28 раза ($p<0,05$) соответственно) и GSH (в 1,18 раза ($p<0,05$) и в 1,17 раза ($p<0,05$) соответственно) у пациенток как с инсомнией, так и с инсомнией+СОАС по сравнению с контрольными значениями (таблица 17, рисунок 35, рисунок 36). Уровень общей АОА сыворотки крови у пациенток с инсомнией и СОАС был значимо ниже по сравнению с контролем и группой женщин с инсомнией (в 1,26 раза ($p<0,05$) и в 1,20 раза ($p<0,05$) соответственно) Величина КОС при инсомнии составила 2,9; при инсомнии и СОАС – 3,7.

Результаты нашего исследования демонстрируют большую интенсивность липоперекисных процессов у пациенток бурятской этнической группы с нарушениями сна. Так, в перименопаузе об этом свидетельствует накопление, как субстратов, так и продуктов ПОЛ с истощением ферментативного звена системы АОЗ и повышенным значением КОС. В постменопаузе, несмотря на накопление только конечных продуктов ПОЛ и компенсаторного увеличения содержания глутатиона, высокое значение КОС демонстрирует развитие более выраженного окислительного стресса при сомнологической патологии у пациенток бурятского этноса.

Таблица 17. Содержание субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ в сыворотке крови постменопаузальных женщин бурятской этнической группы в зависимости от наличия нарушений сна

Показатель	Контроль, (n=21)	Инсомния, (n=29)	Инсомния+СОАС, (n=26)	Критерий значимости различий
	1	2	3	
	<i>M±σ</i> <i>Me</i> <i>25-й и 75-й процентиль</i>			
Субстраты с сопряженными Дв.Св., усл.ед.	2,18±0,76 1,86 1,68-2,46	2,29±0,73 2,08 1,86-2,74	2,35±0,66 2,18 1,82-2,86	-
ДК, мкмоль/л	1,33±0,71 1,08 0,94-1,72	1,51±0,76 1,56 0,98-1,90	1,46±0,69 1,38 1,08-1,80	-
КД-СТ, усл.ед.	0,50±0,30 0,48 0,32-0,54	0,37±0,32 0,28 0,20-0,42	0,39±0,19 0,37 0,26-0,46	-
ТБК-АП, мкмоль/л	0,71±0,50 0,51 0,39-1,03	1,07±0,68 1,06 0,45-1,57	0,91±0,53 0,77 0,48-1,19	P1-2 P1-3
Общая АОА, усл.ед.	15,87±6,04 13,98 12,20-17,88	15,07±4,81 16,10 12,11-17,57	12,55±5,40 12,14 7,35-16,93	P1-3 P2-3
СОД, усл.ед.	1,81±0,04 1,79 1,75-1,93	1,69±0,18 1,64 1,58-1,90	1,71±0,18 1,68 1,55-1,84	-

GSH, ммоль/л	2,05±0,40 1,98 1,72-2,39	2,42±0,44 2,45 2,24-2,77	2,39±0,50 2,39 2,21-2,72	P1-2 P1-3
GSSG, ммоль/л	1,94±0,23 1,95 1,85-2,10	1,91±0,34 1,89 1,77-2,05	1,90±0,41 1,91 1,67-2,13	-
α-токоферол, мкмоль/л	6,29±2,30 6,23 4,73-7,32	5,67±1,74 5,85 4,57-6,67	5,97±1,90 5,57 4,83-6,36	-
Ретинол, мкмоль/л	0,49±0,21 0,49 0,35-0,54	0,49±0,19 0,47 0,37-0,60	0,48±0,20 0,45 0,33-0,59	-

Примечание: см. Таблицу 1

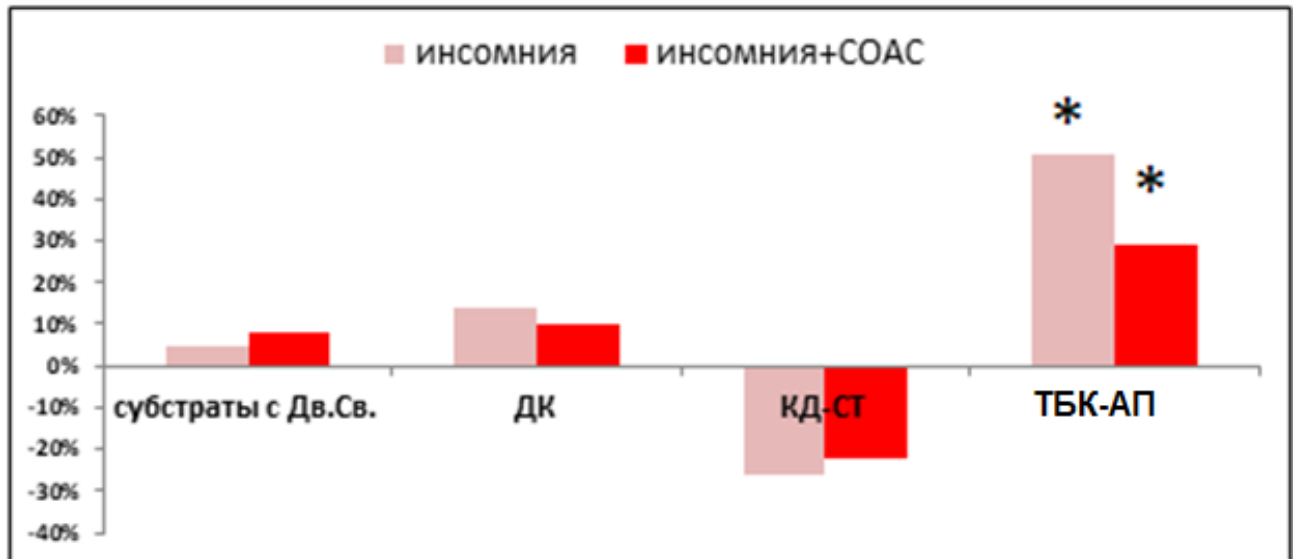


Рисунок 35. Относительные величины показателей процессов липопероксидации у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в постменопаузе (0% - контроль)

Примечание: см. Рисунок 11

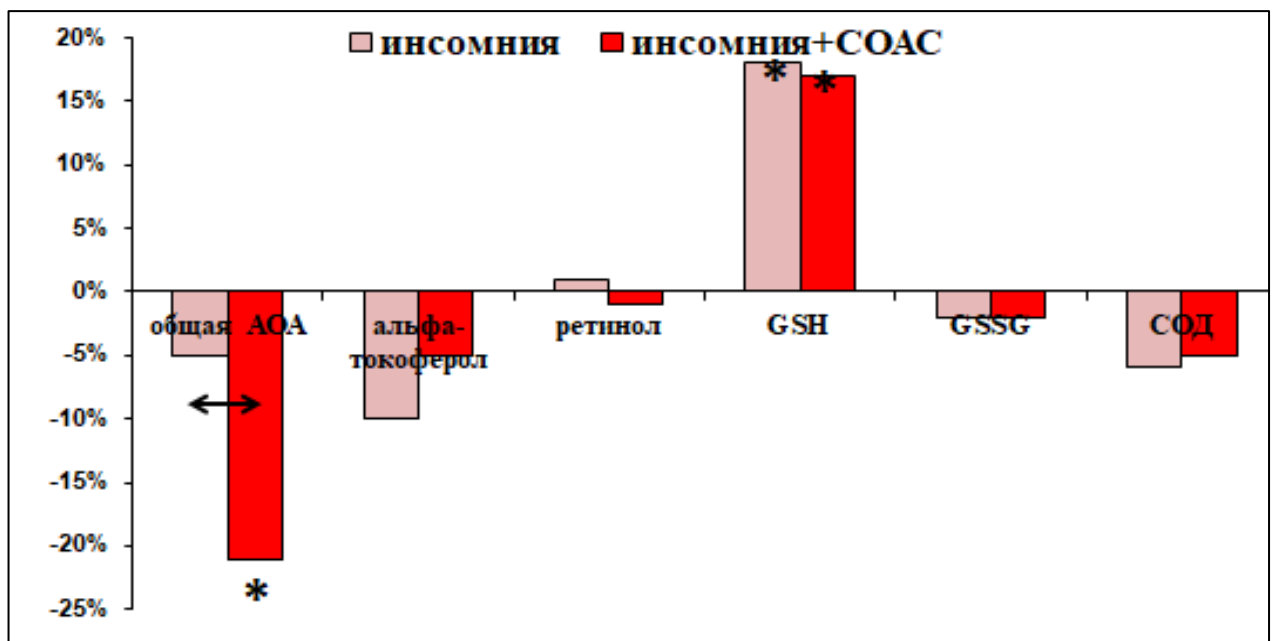


Рисунок 36. Относительные величины показателей системы АОЗ у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в постменопаузе (0% - контроль)

Примечание: см. Рисунок 13

ГЛАВА 7. АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВЯЗЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИН РУССКОЙ И БУРЯТСКОЙ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП С НАРУШЕНИЯМИ СНА В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Для анализа внутри- и межсистемных отношений в контрольных группах женщин и пациенток с нарушениями сна были проведены корреляционный и многомерный кластерный анализы.

Женщины русской этнической группы в перименопаузе

Проведенные исследования показали наличие достаточно большого количества корреляций, как в контроле, так и в основных группах (таблица 18). Учитывая, что ХСЛПОНП, ХСЛПНП являются фракциями ОХС, а ХСЛПОНП являются основными переносчиками ТГ, выявленные взаимосвязи между показателями липидограммы у женщин контрольной группы свидетельствуют о физиологичности липидного обмена. Субстратное обеспечение процессов липопероксидации в данной группе происходит за счет ХСЛПОНП и ТГ, о чем свидетельствует взаимосвязь между данными показателями и субстратами с сопряженными Дв.Св. ($r = +0,44$, $p < 0,05$). Этапность процессов липопероксидации подтверждается взаимосвязями прямой направленности: субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,83$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,52$, $p < 0,05$), ДК – КД-СТ ($r = +0,53$, $p < 0,05$), КД-СТ – ТБК-АП ($r = +0,57$, $p < 0,05$), ДК – ТБК-АП ($r = +0,52$, $p < 0,05$). Учитывая то, что ХСЛПОНП и ТГ являются источниками субстратов для процессов ПОЛ, прямая корреляция между ними и общей АОА сыворотки крови ($r = +0,38$, $p < 0,05$) свидетельствует о сбалансированной работе системы ПОЛ-АОЗ у женщин контрольной группы. Отрицательные корреляции между GSH и ОХС ($r = -0,40$, $p < 0,05$), а также субстратами с сопряженными Дв.Св. подтверждают защитную роль глутатиона на стадии инициирования процессов липопероксидации. Известно, что основной антиоксидантный эффект глутатиона реализуется посредством его участия в работе ферментативных антиоксидантов. Являясь субстратом для глутатионпероксидазы, глутатион фактически выступает

донором атомов водорода для восстановления H_2O_2 и липидных перекисей [Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009]. Нами выявлена взаимосвязь обратной направленности между ОХС и мелатонином 06.00-07.00 ($r = -0,42$, $p < 0,05$), что свидетельствует о влиянии мелатонина на липидный обмен. В настоящее время литературные данные об ассоциации гормона с показателями липидного спектра неоднозначны. Одними работами показано, что мелатонин способствует повышению содержания в плазме ХСЛПОНП за счет ингибирования липопротеинлипазы. При этом, у постменопаузальных женщин с нормальными показателями липидного обмена гормон может не воздействовать на уровни в плазме ХСЛПНП и ХСЛПВП [Wakatsuki A. et al., 2001]. Согласно результатам других исследований мелатонин дозозависимо ингибирует процесс клеточного окисления ХСЛПНП и не влияет на процесс атерогенности липидного спектра крови [Зенков Н.К. и др., 1996]. В исследовании ассоциации уровня мелатонина с липидным обменом у перименопаузальных женщин показано, что сниженный уровень гормона способствует повышению содержания атерогенных фракций липидов крови [Мальцева Л.И. и др., 2007]. Достаточно большое количество положительных связей выявлено между компонентами системы АОЗ, свидетельствующие об их синергизме: α -токоферол – ретинол ($r = +0,47$, $p < 0,05$), α -токоферол – GSH ($r = +0,38$, $p < 0,05$), ретинол - GSH ($r = +0,52$, $p < 0,05$), ретинол – СОД ($r = +0,41$, $p < 0,05$). Более того, взаимосвязи GSH – мелатонин 12.00-13.00 ($r = +0,48$, $p < 0,05$) и GSSG – мелатонин 06.00-07.00 ($r = +0,40$, $p < 0,05$) свидетельствуют о влиянии мелатонина на работу систему глутатиона. Учитывая то, что в данной группе женщин циркадные ритмы мелатонина являются физиологичными, можно предположить, что и работа системы глутатиона имеет хронобиологические особенности.

На дендрограмме, полученной в результате кластерного анализа и подтверждающей результаты корреляционного анализа, можно выделить два отдельных кластера - первый составлен показателями липидного обмена и продуктами ПОЛ, второй кластер образуют компоненты системы АОЗ (рисунок 37). Выявленная тесная взаимосвязь между уровнем общей АОА сыворотки крови

и ХСЛПВП, вероятно, обусловлена антиоксидантными свойствами данной фракции холестерина [Гребенников И.Н. и др., 2011].

Иначе выглядят функциональные взаимосвязи в группах женщин с сомнологической патологией. Так, в группе женщин с инсомнией сохраняются следующие положительные корреляции: ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,93$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,69$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,54$, $p < 0,05$), ДК – КД-СТ ($r = +0,44$, $p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,57$, $p < 0,05$). Наравне с этим, выявлено достаточное количество новых связей как прямой, так и обратной направленности. Выявлено, что уровень общей АОА сыворотки крови находится в обратной взаимосвязи с ХСЛПНП ($r = -0,52$, $p < 0,05$), КД-СТ ($r = -0,64$, $p < 0,05$) и ТБК-АП ($r = -0,50$, $p < 0,05$), что свидетельствует о включении работы системы АОЗ в ответ на

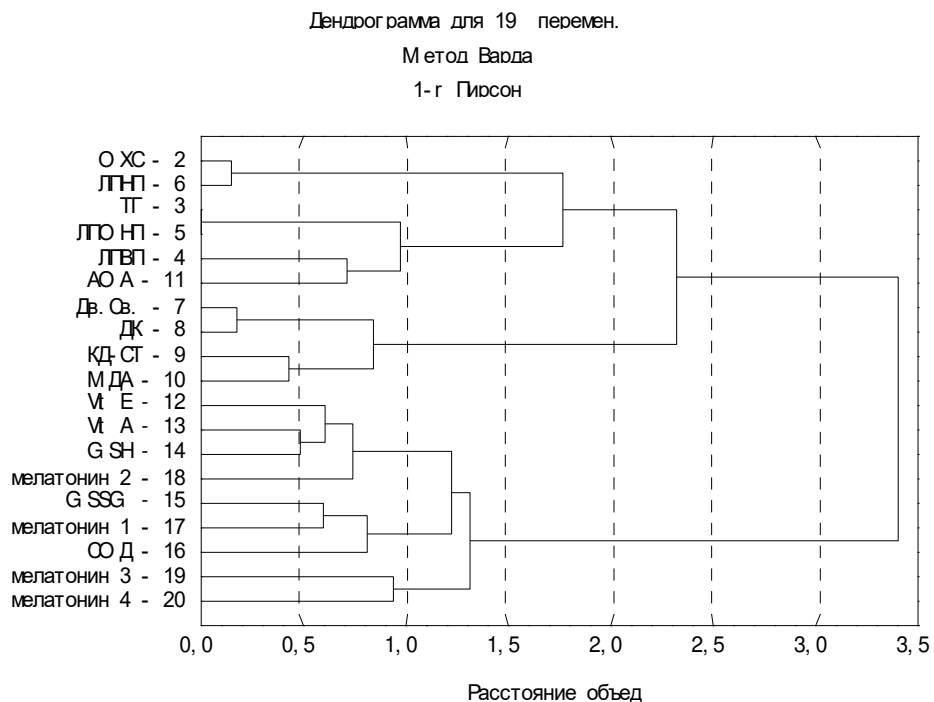


Рисунок 37. Дерево объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин русской этнической группы в перименопаузе без нарушений сна

Примечание: мелатонин1 – мелатонин 06.00-07.00; мелатонин2 – мелатонин 12.00-13.00; мелатонин3 – мелатонин 18.00-19.00; мелатонин4 – мелатонин 23.00-00.00)

активацию процессов ПОЛ, тем самым, способствуя снижению содержания токсичных продуктов липопероксидации в организме. Взаимосвязь α -токоферола с ХСЛПНП ($r = +0,45$, $p < 0,05$) и ОХС ($r = +0,45$, $p < 0,05$) подтверждает транспортную роль витамина липопротеидами. Положительные взаимосвязи антиоксидантов с субстратами и продуктами ПОЛ - α -токоферол - субстраты с сопряженными Дв.Св. ($r = +0,55$, $p < 0,05$), α -токоферол - ДК ($r = +0,57$, $p < 0,05$), ретинол – субстраты с Дв.Св. ($r = +0,45$, $p < 0,05$), ретинол - ДК ($r = +0,44$, $p < 0,05$), ретинол - КД-СТ ($r = +0,45$, $p < 0,05$), GSH - КД-СТ ($r = +0,46$, $p < 0,05$), СОД – ТБК-АП ($r = +0,42$, $p < 0,05$), а также корреляции обратной направленности общей АОА сыворотки крови с ретинолом ($r = -0,55$, $p < 0,05$) и СОД ($r = -0,42$, $p < 0,05$) подтверждают выводы о дисбалансе в системе «ПОЛ-АОЗ». Учитывая выявленную корреляцию GSSG с утренним мелатонином в контрольной группе, взаимосвязь GSSG с мелатонином 12.00-13.00 ($r = +0,48$, $p < 0,05$) в данной группе может объясняться сдвигом хронобиологических ритмов секреции гормона у пациенток с инсомнией. Выявлена также закономерная взаимосвязь между ночным и утренним мелатонином ($r = +0,48$, $p < 0,05$).

Согласно результатам кластерного анализа большой вклад в уровень общей АОА сыворотки крови принадлежит мелатонину 18.00-19.00 (рисунок 38). Выявленный дисбаланс между α -токоферолом и ретинолом с субстратами и продуктами ПОЛ обусловлен смещением пика секреции мелатонина, а сбой контроля процессов ПОЛ глутатионом, вероятно, изменением в хронобиологии глутатионовой системы.

В группе женщин с инсомнией и СОАС происходит сохранение следующих контрольных функциональных взаимосвязей: ОХС – ТГ ($r = 0,47$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,86$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,82$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,46$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – GSH ($r = -0,49$, $p < 0,05$), ДК – КД-СТ ($r = +0,81$, $p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,51$, $p < 0,05$). Однако корреляции прямой направленности общей АОА с субстратами с Дв.Св. ($r = +0,49$, $p < 0,05$) и ДК ($r = +0,52$, $p < 0,05$) позволяют говорить о разбалансировке в работе системы

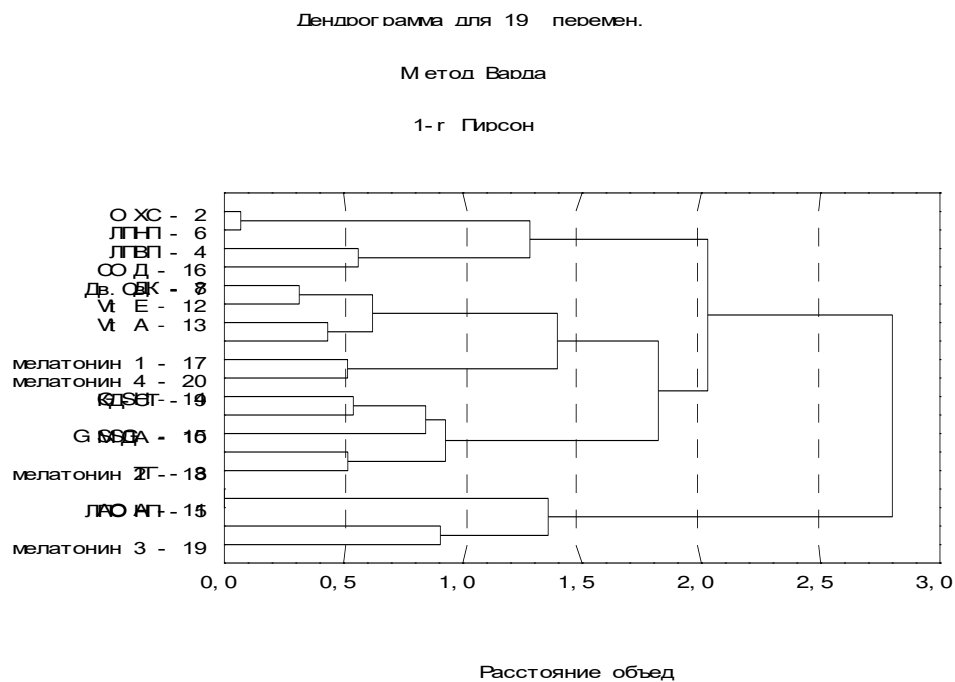


Рисунок 38. Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин русской этнической группы в перименопаузе с инсомнией

Примечание: см. Рисунок 37

«ПОЛ-АОЗ». Следует отметить работу глутатионовой системы на начальных этапах процессов ПОЛ, не позволяющей накапливаться субстратам и первичным продуктам, о чем свидетельствуют связи GSH – ХСЛПОНП ($r = -0,45$, $p < 0,05$), GSH – ДК ($r = -0,55$, $p < 0,05$), GSSG – ДК ($r = +0,44$, $p < 0,05$). Положительные корреляции дневного мелатонина с субстратами с Дв.Св. ($r = +0,45$, $p < 0,05$), ДК ($r = +0,73$, $p < 0,05$) и КД-СТ ($r = +0,75$, $p < 0,05$) могут быть следствием того, что данные пациентки, имея в сочетании с инсомнией СОАС, страдают от повышенной дневной сонливости и, соответственно, чем выше уровень дневного мелатонина, тем более выражена дневная сонливость, степень которой зависит от степени СОАС, приводящего к развитию окислительного стресса. В данной группе пациенток также отмечается взаимосвязь глутатиона с ночным мелатонином ($r = -0,52$, $p < 0,05$), свидетельствующая о возможной хронобиологии системы глутатиона. Обнаружены закономерные взаимосвязи между ночным и

утренним мелатонином ($r = +0,52$, $p < 0,05$), а также утренним и дневным мелатонином ($r = +0,65$, $p < 0,05$).

Согласно дендрограмме, уровень субстратов и продуктов ПОЛ зависит от смещенных ритмов секреции мелатонина, оказывающих влияние и на уровень общей АОА сыворотки крови (рисунок 39). Следует отметить синергизм между такими антиоксидантами как α -токоферол, ретинол и GSH. Известно, что ретинол усиливает антиоксидантное действие α -токоферола, окисляясь, расходуется в процессах на его восстановление. Более того, он активирует включение селена в состав глутатионпероксидазы [Меньщикова Е.Б. и др., 2017].

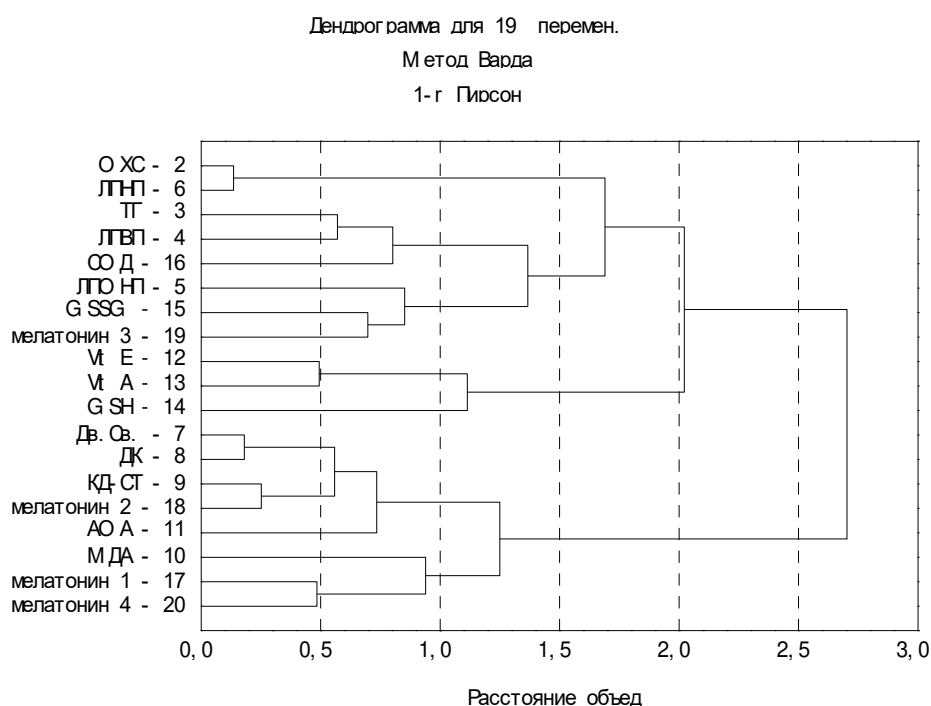


Рисунок 39. Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин русской этнической группы в перименопаузе с инсомнией и СОАС

Примечание: см. Рисунок 37

Таблица 18. Корреляционные взаимосвязи между показателями липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонином у женщин русской этнической группы в перименопаузе

Корреляционная связь	Контроль	Инсомния	Инсомния +СОАС
ОХС - ТГ	0,42		0,47
ОХС - ХСЛПОНП	0,42		
ОХС - ХСЛПНП	0,85	0,93	0,86
ОХС - GSH	-0,40		
ОХС – мелатонин 06.00-07.00	-0,42		
ТГ - ХСЛПОНП	1,00	1,00	1,00
ТГ – субстраты с Дв.Св.	0,44		
ТГ - ДК	0,38		
ТГ – общая АОА	0,38		
ХСЛПОНП – субстраты с Дв.Св.	0,44		
ХСЛПОНП - ДК	0,38		
ХСЛПОНП – общая АОА	0,38		
Субстраты с Дв.Св. - ДК	0,83	0,69	0,82
Субстраты с Дв.Св. – КД-СТ	0,52	0,54	0,46
Субстраты с Дв.Св. - GSH	-0,48		-0,49
ДК – КД-СТ	0,53	0,44	0,81
ДК – ТБК-АП	0,52		
КД-СТ – ТБК-АП	0,57		
α-токоферол - ретинол	0,47	0,57	0,51
α-токоферол - GSH	0,38		
Ретинол - GSH	0,52		
Ретинол - СОД	0,41		
GSH – мелатонин 12.00-13.00	0,48		
GSSG – мелатонин 06.00-07.00	0,40		

ОХС – α-токоферол		0,45	
ХСЛПНП – общая АОА		-0,52	
ХСЛПНП – α-токоферол		0,45	
Субстраты с Дв.Св. – α-токоферол		0,55	
Субстраты с Дв.Св. - ретинол		0,45	
ДК – α-токоферол		0,57	
ДК - ретинол		0,44	
КД-СТ – общая АОА		-0,64	
КД-СТ - ретинол		0,45	
КД-СТ - GSH		0,46	
ТБК-АП – общая АОА		-0,50	
ТБК-АП - СОД		0,42	
Общая АОА - ретинол		-0,55	
Общая АОА - СОД		-0,42	
GSSG – мелатонин 12.00-13.00		0,48	
Мелатонин 23.00-00.00 – мелатонин 06.00-07.00		0,48	0,52
ХСЛПОНП - GSH			-0,45
Субстраты с Дв.Св. – общая АОА			0,49
Субстраты с Дв.Св. – мелатонин 12.00-13.00			0,45
ДК – общая АОА			0,52
ДК - GSH			-0,55
ДК - GSSG			0,44
ДК – мелатонин 12.00-13.00			0,73
КД-СТ – мелатонин 12.00-13.00			0,75
GSH – мелатонин 23.00-00.00			-0,52
Мелатонин 06.00-07.00 – мелатонин 12.00-13.00			0,65

Женщины русской этнической группы в постменопаузе

Корреляционный анализ у женщин в постменопаузе показал изменение структуры функциональных взаимосвязей при прогрессировании менопаузы (таблица 19). Выявлено сохранение следующих корреляций, характерных для перименопаузального периода: ОХС – ТГ ($r = 0,48, p < 0,05$), ОХС – ХСЛПОНП ($r = +0,48, p < 0,05$), ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,96, p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00, p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,85, p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,53, p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – GSH ($r = -0,35, p < 0,05$), ДК – КД-СТ ($r = +0,34, p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,58, p < 0,05$). Отмечается изменение направленности взаимосвязи ретинол – СОД ($r = -0,40, p < 0,05$), вероятно, обусловленной недостаточной активностью фермента в постменопаузальном периоде, вследствие чего на инактивацию свободных радикалов требуется повышенный расход ретинола. Корреляции между уровнем общей АОА сыворотки крови и антиатерогенной фракцией липопротеидов ($r = +0,46, p < 0,05$) и GSSG ($r = -0,36, p < 0,05$), а также GSH – ТБК-АП ($r = -0,34, p < 0,05$) и ХСЛПВП – GSSG ($r = -0,44, p < 0,05$) свидетельствует о наибольшем вкладе ХСЛПВП и системы глутатиона в инактивации токсичных продуктов липопероксидации в данном возрастном периоде.

Дендрограмма кластерного анализа в данной группе пациенток представляет собой взаимосвязь небольшого кластера, включающего холестерол и атерогенные его фракции, и массивного кластера, состоящего из показателей системы «ПОЛ-АОЗ», включающего также ХСЛПВП, тесно связанные с уровнем общей АОА сыворотки крови (рисунок 40). Отдельного внимания заслуживает влияние дневного и вечернего мелатонина на работу системы глутатиона, а также зависимость активности СОД от ночного уровня гормона, что подтверждается соответствующей корреляционной связью ($r = +0,43, p < 0,05$).

У женщин с инсомнией выявлено более 50% функциональных взаимосвязей с сохранением направленности, характерных для контрольной группы: ОХС – ТГ ($r = 0,43, p < 0,05$), ОХС – ХСЛПОНП ($r = +0,43, p < 0,05$), ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,92, p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00, p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r =$

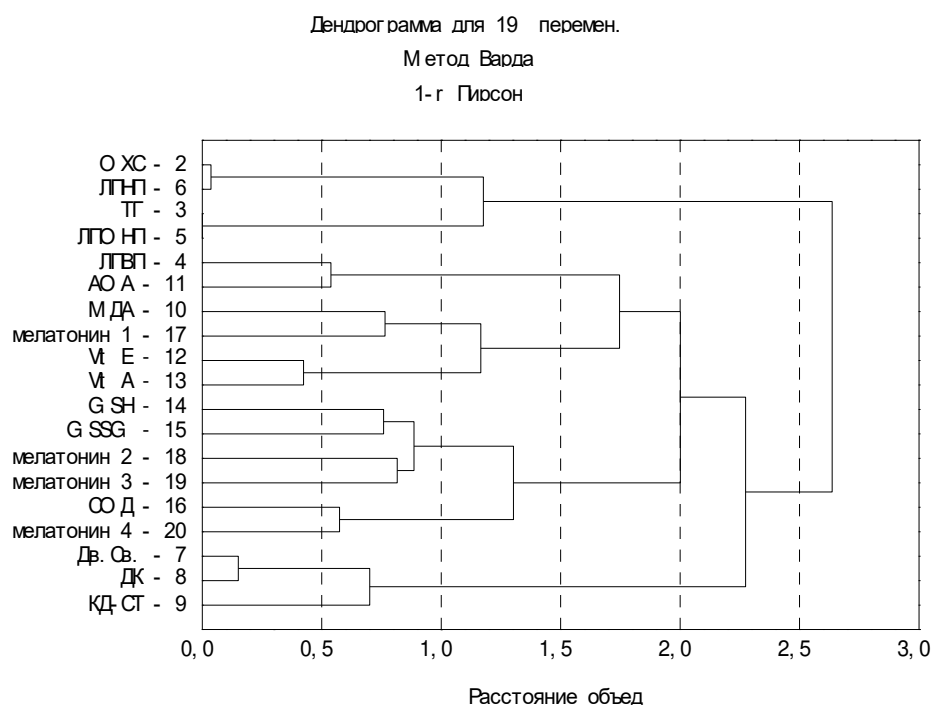


Рисунок 40. Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин русской этнической группы в постменопаузе без нарушений сна

Примечание: см. Рисунок 37

+0,60, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,36$, $p < 0,05$), ДК – КД-СТ ($r = +0,43$, $p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,52$, $p < 0,05$), общая АОА -GSSG ($r = -0,39$, $p < 0,05$). Отмечено появление достаточно большого количества новых взаимосвязей, свидетельствующих о перестройке метаболической системы в условиях патологии. Так, выявлена прямая зависимость промежуточных продуктов липопероксидации с показателями липидного спектра: КД-СТ – ОХС ($r = +0,47$, $p < 0,05$), КД-СТ – ТГ ($r = +0,41$, $p < 0,05$), КД-СТ – ХСЛПОНП ($r = +0,41$, $p < 0,05$), КД-СТ – ХСЛПНП ($r = +0,47$, $p < 0,05$). При данной патологии весомую роль в повышении уровня общей АОА сыворотки крови отведена ферментативному звену, что подтверждается функциональной связью прямой направленности ($r = +0,41$, $p < 0,05$). При этом накопление субстратов для липопероксидации происходит вследствие нехватки α -токоферола ($r = -0,36$, $p < 0,05$), а высокий уровень ТБК-АП обусловлен нехваткой уровня ХСЛПВП в

крови ($r = -0,40$, $p < 0,05$). Несмотря на высокое содержание субстратов и первичных продуктов ПОЛ, содержание КД-СТ находится на контрольном уровне, что, обусловлено работой глутатиона, о чем свидетельствует соответствующая взаимосвязь ($r = -0,40$, $p < 0,05$). Как и в группе перименопаузальных женщин с инсомнией выявлена взаимосвязь между α -токоферолом и ХСЛПНП ($r = +0,37$, $p < 0,05$), свидетельствующая о транспортной роли витамина данным классом липопротеидов. Как и в контрольной группе, выявлена прямая зависимость работы глутатионовой системы и СОД от уровня мелатонина. Так, утренний мелатонин оказывает влияние на активность СОД ($r = +0,40$, $p < 0,05$), дневной - на уровень GSH ($r = +0,37$, $p < 0,05$), а ночной - на уровень GSSG ($r = +0,45$, $p < 0,05$).

Согласно результатам кластерного анализа, уровень субстратов ПОЛ обеспечивается ХСЛПОНП, а уровень общей АОА сыворотки крови наиболее тесно связан с СОД и утренним мелатонином (рисунок 41). Кластер, в состав

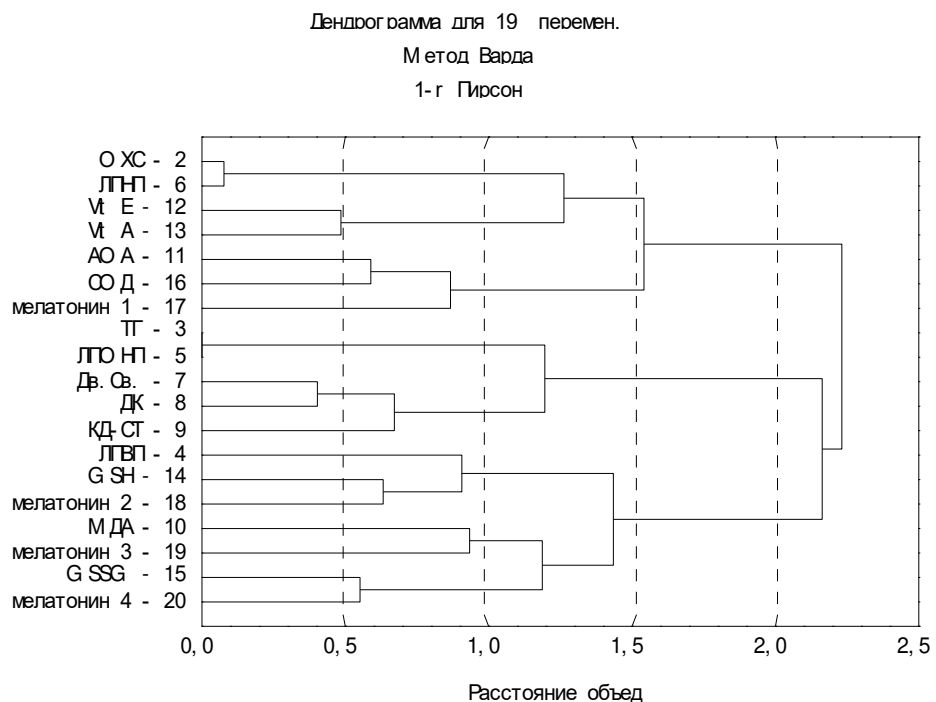


Рисунок 41. Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин русской этнической группы с инсомнией в постменопаузе

Примечание: см. Рисунок 37

которого входят ТБК-АП, свидетельствует о недостаточной активности глутатионовой системы и ХСЛПВП, связанной с уровнем мелатонина.

У пациенток с инсомнией и СОАС также сохраняется часть функциональных взаимосвязей, характерных для группы контроля: ОХС – ТГ ($r = +0,47$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПОНП ($r = +0,48$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,98$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,71$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,67$, $p < 0,05$), ДК – КД-СТ ($r = +0,68$, $p < 0,05$). Отмечено появление дополнительных связей, не встречающихся у пациенток с инсомнией без сочетания с СОАС. Одним из факторов для развития СОАС является ожирение, сопровождающееся изменениями показателей липидного спектра в сторону повышения уровня атерогенных и снижения уровня антиатерогенных фракций холестерина, что подтверждается отрицательными корреляциями ХСЛПВП с ТГ ($r = -0,56$, $p < 0,05$), ХСЛПНП ($r = -0,44$, $p < 0,05$) и ХСЛПОНП ($r = -0,56$, $p < 0,05$). Уровень субстратов для процессов липопероксидации обеспечивается ХСЛПНП ($r = +0,41$, $p < 0,05$). Учитывая очень тесную связь между ОХС и данным классом липопротеидов, выявленная связь между субстратами с Дв. Св. и ОХС представляется логичной ($r = +0,49$, $p < 0,05$). Накопление ТБК-АП у данных пациенток происходит за счет повышения уровня ХСЛПОНП и ТГ ($r = +0,41$, $p < 0,05$) при повышении содержания GSSG ($r = +0,47$, $p < 0,05$), что может быть следствием активного участия глутатиона в инактивации свободных радикалов и недостаточной активности глутатионредуктазы, осуществляющей биорегенерацию GSSG. В ответ на повышение содержания ОХС, являющегося поставщиком субстратного обеспечения ПОЛ, происходит активация α -токоферола, как одного из основных молекулярных антиоксидантов, расходующегося на инактивацию свободных радикалов ($r = -0,43$, $p < 0,05$). Более того, весомый вклад в уровень общей АОА сыворотки крови в данной группе принадлежит ретинолу ($r = +0,44$, $p < 0,05$).

На дендрограмме можно выделить два кластера (рисунок 42). Один кластер демонстрирует взаимосвязь GSH и СОД, причем оба антиоксиданта находятся под влиянием мелатонина и совместно активируются при повышении уровней

ОХС и ХСЛПНП. Согласно второму кластеру, уровень субстратов и продуктов ПОЛ регулируется антиатерогенной фракцией холестерина, а уровень ТБК-АП связан с повышением GSSG, ХСЛПОНП и ТГ.

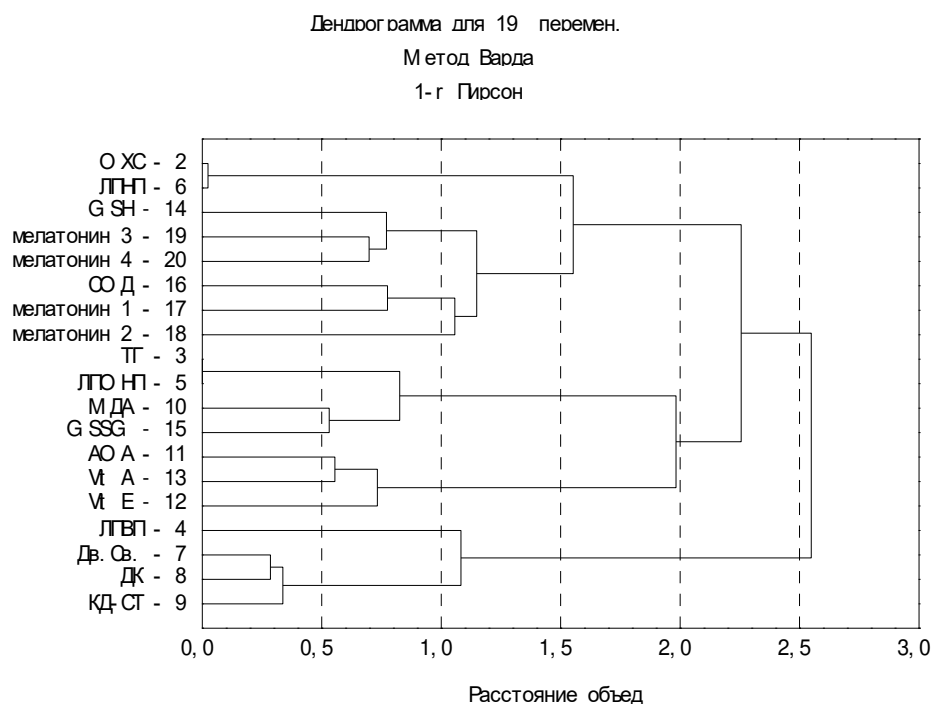


Рисунок 42. Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин русской этнической группы с инсомнией и СОАС в постменопаузе

Примечание: см. Рисунок 37

Таблица 19. Корреляционные взаимосвязи между показателями липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонином у женщин русской этнической группы в постменопаузе

Корреляционная связь	Контроль	Инсомния	Инсомния +СОАС
ОХС – ТГ	0,48	0,43	0,47
ОХС - ХСЛПОНП	0,48	0,43	0,48
ОХС - ХСЛПНП	0,96	0,92	0,98

ТГ - ХСЛПОНП	1,00	1,00	1,00
Субстраты с Дв.Св. - ДК	0,85	0,60	0,71
Субстраты с Дв.Св. - GSH	-0,35		
ДК – КД-СТ	0,34	0,43	0,68
α-токоферол - ретинол	0,58	0,52	
Ретинол - СОД	-0,40		
Субстраты с Дв.Св. – КД-СТ	0,53	0,36	0,67
ХСЛПВП – общая АОА	0,46		
ХСЛПВП – GSSG	-0,44		
ТБК-АП – GSH	-0,34		
Общая АОА - GSSG	-0,36	-0,39	
СОД – мелатонин 23.00-00.00	0,43		
GSH – мелатонин 12.00-13.00		0,37	
ОХС – α-токоферол			-0,43
ХСЛПВП – α-токоферол		0,37	
Субстраты с Дв.Св. – α-токоферол		-0,36	
КД-СТ - GSH		-0,40	
Общая АОА - ретинол			0,44
Общая АОА - СОД		0,41	
Субстраты с Дв.Св. – мелатонин 12.00-13.00			-0,41
ОХС – КД-СТ		0,47	
ТГ – КД-СТ		0,41	
ХСЛПВП – ТБК-АП		-0,40	
ХСЛПОНП – КД-СТ		0,41	
ХСЛПВП – КД-СТ		0,47	
GSSG – мелатонин 23.00-00.00		0,45	
СОД – мелатонин 06.00-07.00		0,40	
ОХС – субстраты с Дв.Св.			0,49

ТГ - ХСЛПВП			-0,56
ТГ – ТБК-АП			0,41
ТГ - GSSG			0,50
ХСЛПВП - ХСЛПОНП			-0,56
ХСЛПВП - ХСЛПНП			-0,44
ХСЛПОНП – ТБК-АП			0,41
ХСЛПОНП - GSSG			0,50
ХСЛПНП – субстраты с Дв.Св.			0,41
ТБК-АП - GSSG			0,47
Общая АОА – α -токоферол			0,42

Женщины бурятской этнической группы в перименопаузе

При анализе функциональных взаимосвязей у представительниц бурятской этнической группы, не имеющих проблем со сном, выявлены связи между показателями липидного обмена (ОХС – ТГ ($r = +0,52$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,97$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПОНП ($r = +0,52$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$)), а также субстратами и продуктами ПОЛ (субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,84$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,62$, $p < 0,05$)), аналогичные в группе женщин русского этноса данного возрастного периода (таблица 20). Наравне с этим, выявлены корреляции обратной направленности между показателями липидного спектра и продуктов ПОЛ с уровнем мелатонина. Так, утренний мелатонин коррелирует с ОХС ($r = -0,48$, $p < 0,05$) и ХСЛПНП ($r = -0,48$, $p < 0,05$), дневной – с ХСЛПНП ($r = -0,47$, $p < 0,05$) и ДК ($r = -0,48$, $p < 0,05$), вечерний – с ТБК-АП ($r = -0,48$, $p < 0,05$), что свидетельствует об антиоксидантном действии мелатонина. Наибольший вклад в уровень общей АОА сыворотки крови принадлежит СОД ($r = +0,51$, $p < 0,05$), подтвержден синергизм между α -токоферолом и ретинолом ($r = +0,71$, $p < 0,05$), выявлено положительное влияние системы глутатиона на липидный обмен (ОХС – GSSG ($r = +0,49$, $p < 0,05$), ХСЛПВП – GSH ($r = +0,59$, $p < 0,05$), ХСЛПНП – GSSG ($r = +0,56$, $p < 0,05$)).

Выявленные взаимосвязи α -токоферол - субстраты с Дв.Св. ($r = +0,50, p < 0,05$) и ретинол – ДК ($r = +0,52, p < 0,05$) могут свидетельствовать о прооксидантных свойствах витаминов при их повышенной концентрации.

На дендрограмме по результатам кластерного анализа выделено три обособленных кластера (рисунок 43). На первом кластере отмечен вклад СОД в уровень общей АОА сыворотки крови, повышающейся в ответ на изменения показателей липидного спектра; второй кластер демонстрирует влияние α -токоферола и ретинола на начальных и промежуточных этапах липопероксидации; третий кластер свидетельствует о важной роли ХСЛПВП, GSH и мелатонина на уровень конечных продуктов ПОЛ.

У пациенток с инсомнией отмечено сохранение 5 связей: ОХС – ХСЛПВП ($r = +0,86, p < 0,05$), ТГ – ХСЛПВП ($r = 1,00, p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,90, p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,69, p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,63, p < 0,05$). Выявлено, что уровень ТБК-АП в данной группе

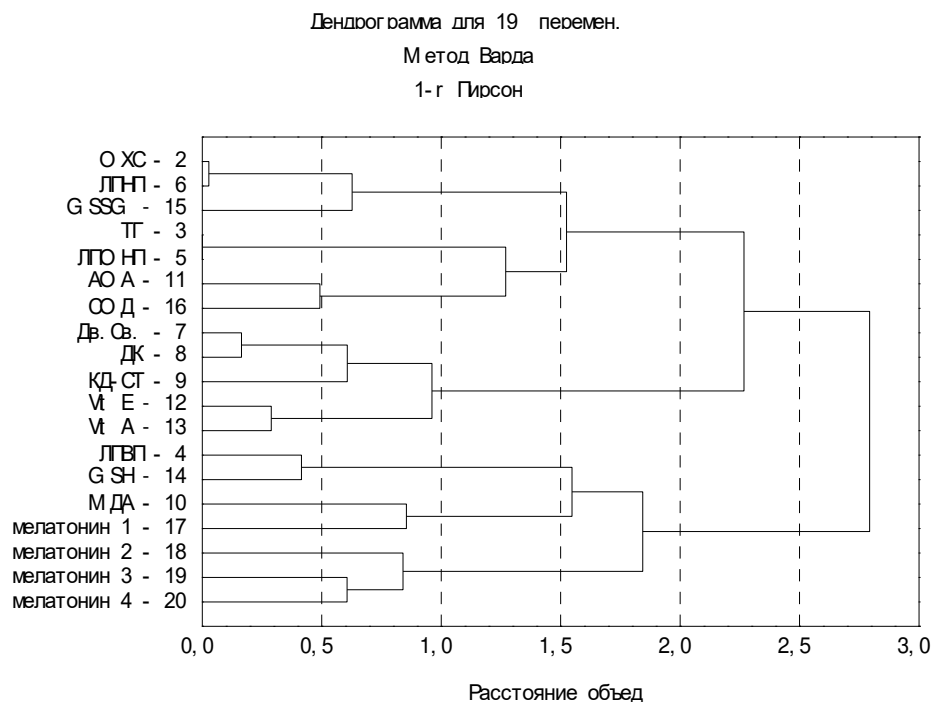


Рисунок 43. Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин бурятской этнической группы без нарушений сна в перименопаузе

Примечание: см. Рисунок 37

находится в прямой зависимости от содержания ХСЛПОНП и ТГ ($r = +0,63$, $p < 0,05$). Отмечены закономерные взаимосвязи вечерний - ночной мелатонин ($r = +0,75$, $p < 0,05$) и ночной – утренний мелатонин ($r = +0,68$, $p < 0,05$).

Полученная дендрограмма свидетельствует о наибольшем вкладе в уровень общей АОА сыворотки крови СОД, α -токоферола и ретинола, участвующих на начальных и промежуточных стадиях ПОЛ (рисунок 44). Отдельным кластером стоит взаимосвязь ТБК-АП с ХСЛПОНП, выявленная при помощи корреляционного анализа. Уровень антиатерогенной фракции холестерина находится под влиянием глутатиона, уровень которого, в свою очередь, зависит от уровней утреннего, вечернего и ночного мелатонина.

У пациенток с инсомнией и СОАС выявлено 4 корреляции, характерных для контрольной группы: ОХС – ХСЛПОНП ($r = +0,98$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,95$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,91$, $p < 0,05$). Отмечено, что две взаимосвязи изменили

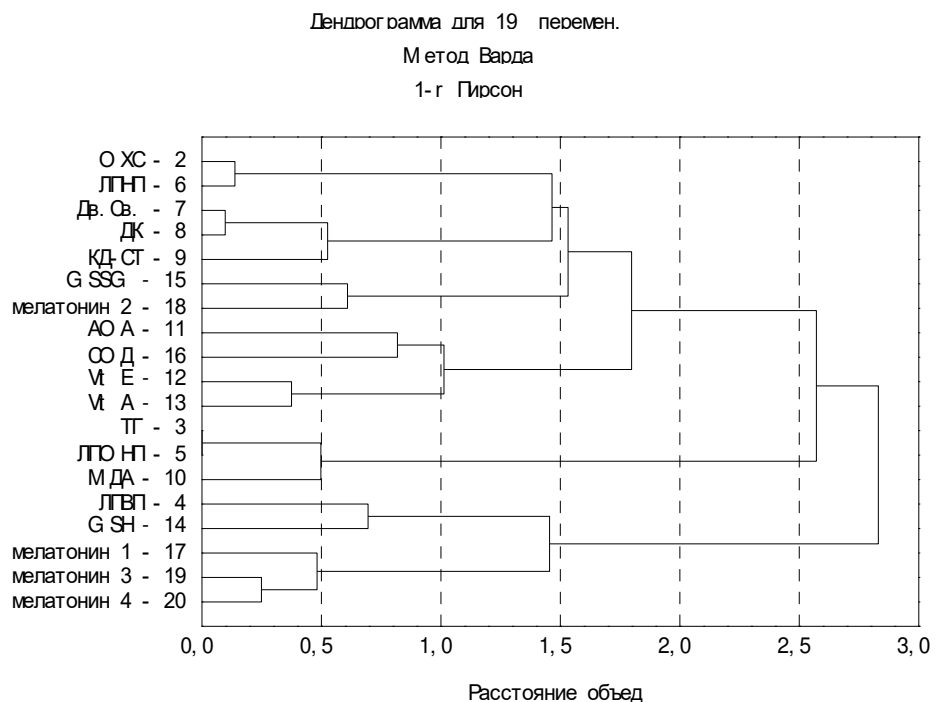


Рисунок 44. Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин бурятской этнической группы с инсомнией в перименопаузе

Примечание: см. Рисунок 37

направленность - ОХС – GSSG ($r = -0,84, p < 0,05$) и ХСЛПНП – GSSG ($r = -0,82, p < 0,05$), что совместно с такими корреляциями как субстраты с Дв.Св. – СОД ($r = -0,85, p < 0,05$), ДК– СОД ($r = -0,65, p < 0,05$), КД-СТ – СОД ($r = -0,96, p < 0,05$) свидетельствуют о разбалансировке в системе «ПОЛ-АОЗ». Отмечено, что уровень ТБК-АП находится в обратной взаимосвязи с ХСЛПВП ($r = -0,65, p < 0,05$), что, вероятно, связано с антиоксидантным действием данной фракции холестерина. Выявлена закономерная корреляция между ночным и утренним мелатонином ($r = +0,78, p < 0,05$).

На дендрограмме, представленной на рисунке 45 видно, что уровень общей АОА зависит от уровня утреннего, дневного и ночного мелатонина. Синергизм α -токоферола, ретинола, GSH и ХСЛПВП оказывает влияние на первичные и промежуточные стадии ПОЛ, а уровень ТБК-АП зависит от атерогенных фракций холестерина и активности СОД.

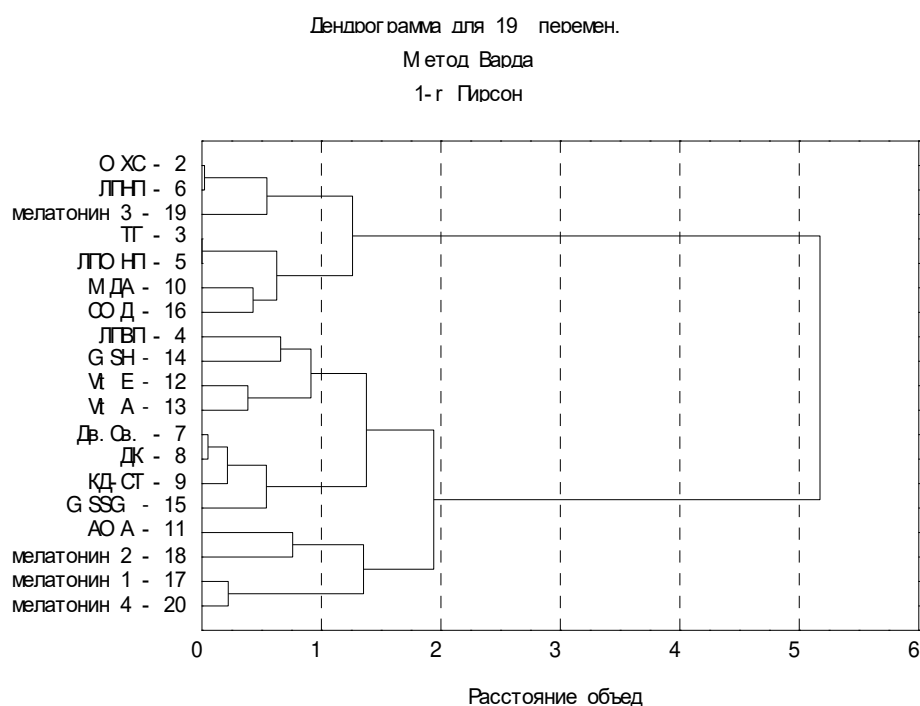


Рисунок 45. Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин бурятской этнической группы с инсомнией и СОАС в перименопаузе

Примечание: см. Рисунок 37

Таблица 20. Корреляционные взаимосвязи между показателями липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонином у женщин бурятской этнической группы в перименопаузе

Корреляционная связь	Контроль	Инсомния	Инсомния +СОАС
ОХС – ТГ	0,52		
ОХС - ХСЛПОНП	0,52		
ОХС - ХСЛПНП	0,97	0,86	0,98
ОХС - GSSG	0,49		-0,84
ОХС – мелатонин 06.00-07.00	-0,48		
ТГ - ХСЛПОНП	1,00	1,00	1,00
ХСЛПВП - GSH	0,59		
ХСЛПНП - GSSG	0,56		-0,82
ХСЛПНП – мелатонин 06.00-07.00	-0,48		
ХСЛПНП – мелатонин 12.00-13.00	-0,47		
Субстраты с Дв.Св. - ДК	0,84	0,90	0,95
Субстраты с Дв.Св. – КД-СТ	0,62	0,69	0,91
Субстраты с Дв.Св. – α-токоферол	0,50		
ДК – ретинол	0,52		
ДК – мелатонин 12.00-13.00	-0,48		
ТБК-АП – мелатонин 18.00-19.00	-0,48		
Общая АОА - СОД	0,51		
α-токоферол - ретинол	0,71	0,63	
ТГ – ТБК-АП		0,63	
ХСЛПОНП – ТБК-АП		0,63	
Мелатонин 23.00-00.00 – мелатонин 06.00-07.00		0,68	0,78
Мелатонин 18.00-19.00 – мелатонин 23.00-00.00		0,75	

ХСЛПВП – ТБК-АП			-0,65
Субстраты с Дв.Св. - СОД			-0,85
ДК - СОД			-0,65
КД-СТ - СОД			-0,96

Женщины бурятской этнической группы в постменопаузе

В контрольной группе мы выявили 40% функциональных взаимосвязей, характерных для контроля перименопаузального периода: ОХС – ТГ ($r = +0,71$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПОНП ($r = +0,72$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,98$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,91$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,70$, $p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,60$, $p < 0,05$) (таблица 21). Наравне с этим обнаружены закономерные связи ДК – КД-СТ ($r = +0,56$, $p < 0,05$), ОХС – ХСЛПВП ($r = +0,63$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПНП ($r = +0,73$, $p < 0,05$), ХСЛПОНП – ХСЛПНП ($r = +0,73$, $p < 0,05$). Показано положительное влияние глутатиона на уровень ХСЛПВП ($r = +0,63$, $p < 0,05$). Выявлены закономерные взаимосвязи утренний – дневной мелатонин ($r = +0,76$, $p < 0,05$) и дневной – вечерний мелатонин ($r = +0,80$, $p < 0,05$).

Дендрограмма, представленная на рисунке 46, состоит из трех кластеров, один из которых свидетельствует о влиянии глутатиона и ночного мелатонина на липидный обмен; второй демонстрирует большой вклад СОД в уровень общей АОА сыворотки крови, тем самым контролируя процессы ПОЛ на всех этапах; третий показывает зависимость содержания α -токоферола и ретинола от уровней утреннего, дневного и вечернего мелатонина.

В группе пациенток с инсомнией выявлено 5 корреляций, характерных для группы контроля с сохранением направленности: ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,95$, $p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00$, $p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,91$, $p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,68$, $p < 0,05$), дневной – вечерний мелатонин ($r = +0,56$, $p < 0,05$). Уровень субстратов ПОЛ обеспечивается ХСЛПНП ($r = +0,52$, $p < 0,05$), ХСЛПОНП и ТГ ($r = +0,55$, $p < 0,05$). На содержание первичных продуктов

ПОЛ влияет уровень ТГ и ХСЛПОНП ($r = +0,57, p < 0,05$), промежуточных продуктов – ОХС ($r = +0,50, p < 0,05$) и ХСЛПНП ($r = +0,52, p < 0,05$). Содержание ТБК-АП зависит от уровня продуктов ПОЛ, образующихся на начальных этапах процесса, о чем свидетельствует прямая корреляция между этими показателями ($r = +0,54, p < 0,05$). Отмечено, что активность СОД повышается в ответ на увеличение содержания ХСЛПОНП ($r = +0,54, p < 0,05$) и ТГ ($r = +0,53, p < 0,05$). Функциональная взаимосвязь обратной направленности между ночным мелатонином и ОХС ($r = -0,58, p < 0,05$) и ХСЛПНП ($r = -0,63, p < 0,05$) указывает на важную роль пика секреции гормона в регуляции липидного обмена. Корреляции ОХС – GSSG ($r = -0,49, p < 0,05$), ХСЛПНП – GSSG ($r = -0,59, p < 0,05$), общая АОА – ретинол ($r = -0,49, p < 0,05$) свидетельствуют о дисбалансе в системе «ПОЛ-АОЗ».

На дендрограмме показано, что активность СОД меняется в соответствии с

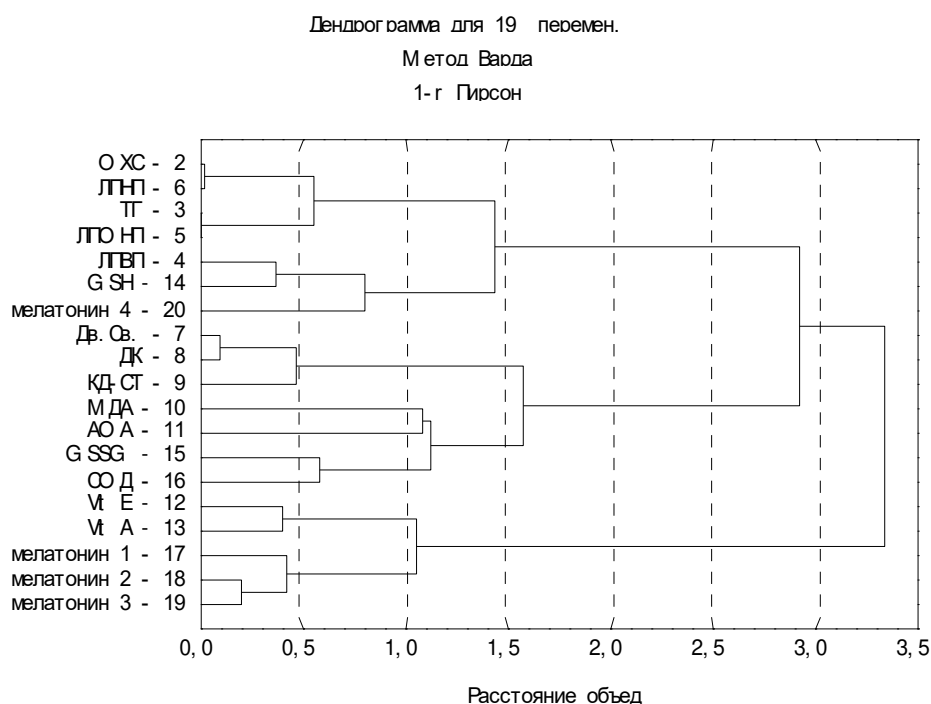


Рисунок 46. Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин бурятской этнической группы без нарушений сна в постменопаузе

Примечание: см. Рисунок 37

уровнем ХСЛПОНП, регулируя процессы липопероксидации (рисунок 47). Ретинол и α -токоферол проявляют свое действие на этапе образования промежуточных продуктов ПОЛ. Отмечено влияние ночного мелатонина на работу системы глутатиона, а также вклад утреннего, дневного и вечернего мелатонина в уровень общей АОА сыворотки крови.

У пациенток с инсомнией и СОАС выявлено 7 корреляций, характерных для группы контроля: ОХС – ХСЛПОНП ($r = +0,61, p < 0,05$), ОХС – ХСЛПНП ($r = +0,86, p < 0,05$), ТГ – ХСЛПОНП ($r = 1,00, p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – ДК ($r = +0,77, p < 0,05$), субстраты с Дв.Св. – КД-СТ ($r = +0,68, p < 0,05$), ДК – КД-СТ ($r = +0,56, p < 0,05$), α -токоферол – ретинол ($r = +0,57, p < 0,05$). Наравне с этим появляются новые функциональные взаимосвязи, не характерные как для контрольной группы, так и группы женщин с инсомнией. Отрицательные корреляции вечернего мелатонина с ДК ($r = -0,56, p < 0,05$) и утреннего мелатонина с КД-СТ ($r = -0,55, p < 0,05$) свидетельствуют об антиоксидантном действии

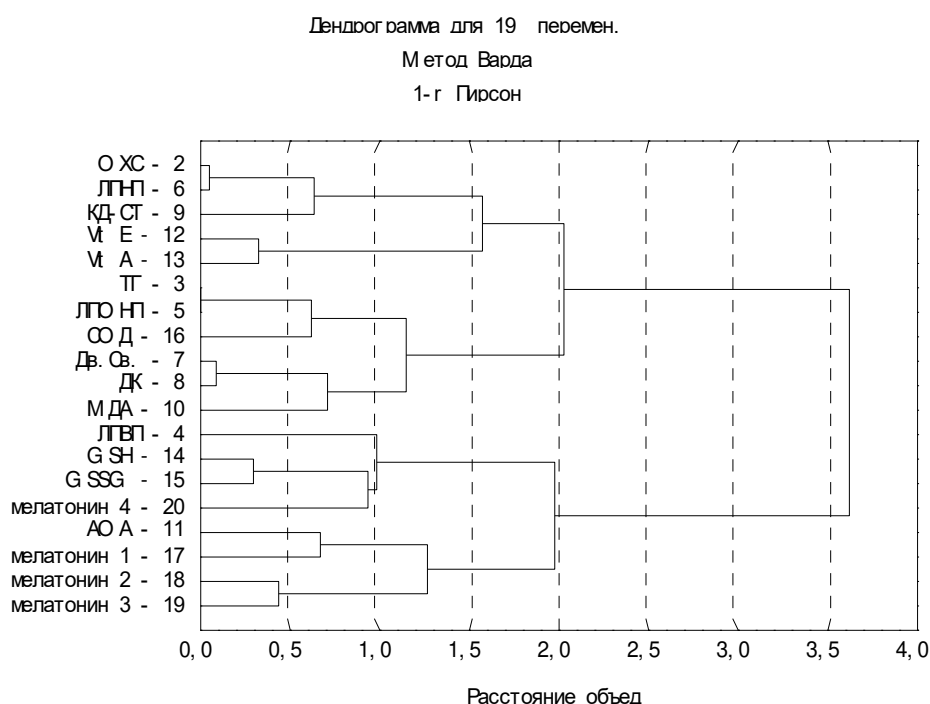


Рисунок 47. Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин бурятской этнической группы с инсомнией в постменопаузе

Примечание: см. Рисунок 37

гормона. Ретинол и α -токоферол участвуют в работе системы АОЗ на этапе образования конечного продукта, о чем свидетельствуют взаимосвязи обратной направленности ($r = -0,62, p < 0,05$ и $r = -0,52, p < 0,05$ соответственно). Учитывая накопление ТБК-АП у пациенток данной группы, очевидно, что уровня данных антиоксидантов недостаточно. Корреляция ТБК-АП - ХСЛПВП ($r = -0,66, p < 0,05$) позволяет считать, что данный класс липопротеидов оказывает большее влияние на повышение уровня ТБК-АП вследствие их низкого содержания у пациенток данной группы. Функциональные взаимосвязи ХСЛПНП – ретинол ($r = 0,64, p < 0,05$), ХСЛПНП – СОД ($r = -0,55, p < 0,05$), ОХС - α -токоферол ($r = +0,56, p < 0,05$), общая АОА – GSH ($r = -0,81, p < 0,05$), α -токоферол - GSH ($r = -0,59, p < 0,05$) указывают на стойкое нарушение в работе системы АОЗ. Только α -токоферол сохраняет свое антиоксидантное действие, о чем свидетельствует его прямая взаимосвязь с общей АОА ($r = +0,62, p < 0,05$).

Согласно дендрограмме, представленной на рисунке 48 в ответ на повышение

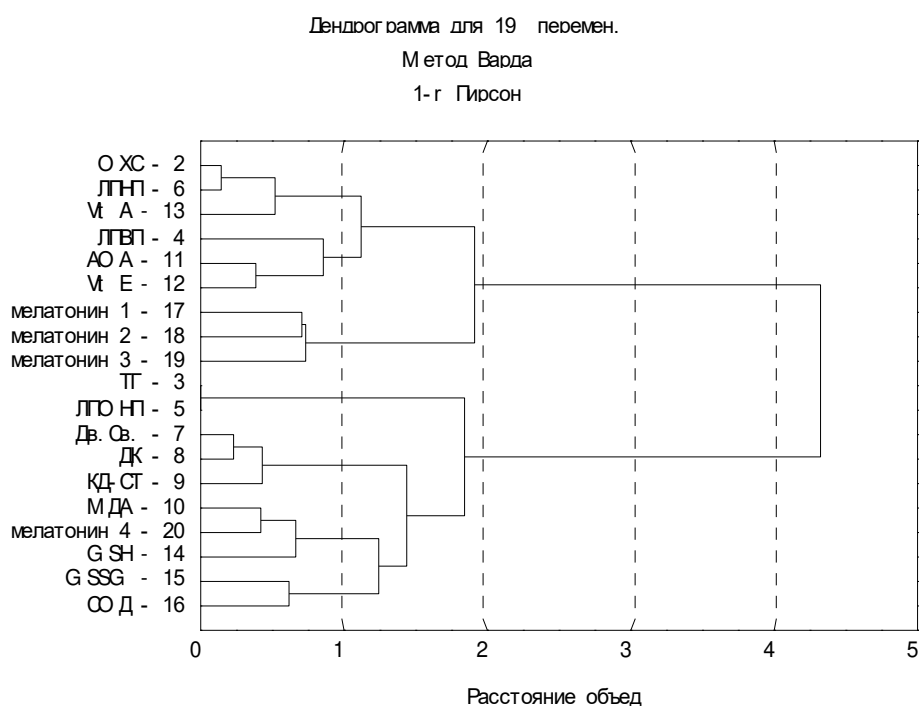


Рисунок 48. Древо объединения показателей липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонина у женщин бурятской этнической группы с инсомнией и СОАС в постменопаузе

Примечание: см. Рисунок 37

ОХС и ХСЛПНП происходит изменения в уровне ретинола и α -токоферола и, соответственно, общей АОА сыворотки крови. Показано влияние ночного мелатонина, СОД и системы глутатиона на повышение уровня высокотоксичных продуктов ПОЛ.

Таблица 21. Корреляционные взаимосвязи между показателями липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонином у женщин бурятской этнической группы в постменопаузе

Корреляционная связь	Контроль	Инсомния	Инсомния +СОАС
ОХС - ТГ	0,71		
ОХС - ХСЛПОНП	0,72		0,61
ОХС - ХСЛПНП	0,98	0,95	0,86
ТГ - ХСЛПОНП	1,00	1,00	1,00
Субстраты с Дв.Св. - ДК	0,91	0,91	0,77
Субстраты с Дв.Св. – КД-СТ	0,70		0,68
α -токоферол - ретинол	0,60	0,68	0,57
ДК – КД-СТ	0,56		0,56
ОХС - ХСЛПВП	0,63		
ТГ - ХСЛПНП	0,73		
ХСЛПВП - GSH	0,63		
ХСЛПОНП - ХСЛПНП	0,73		
Мелатонин 06.00-07.00 – мелатонин 12.00-13.00	0,76		
Мелатонин 12.00-13.00 – мелатонин 18.00-19.00	0,80	0,56	
ОХС – субстраты с Дв.Св.		0,63	
ОХС – КД-СТ		0,50	
ОХС – мелатонин 23.00-00.00		-0,58	

ОХС - GSSG		-0,49	
ТГ – субстраты с Дв.Св.		0,55	
ТГ - ДК		0,57	
ТГ - СОД		0,53	
ХСЛПОНП – субстраты с Дв.Св.		0,55	
ХСЛПОНП - ДК		0,57	
ХСЛПОНП - СОД		0,54	
ХСЛПНП – субстраты с Дв.Св.		0,52	
ХСЛПНП – КД-СТ		0,52	
ХСЛПНП - GSSG		-0,59	
ХСЛПНП – мелатонин 23.00-00.00		-0,63	
ДК – ТБК-АП		0,54	
Общая АОА - ретинол		-0,49	
ХСЛПНП - ретинол			0,64
ХСЛПНП - СОД			-0,55
ХСЛПВП – ТБК-АП			-0,66
ДК – мелатонин 18.00-19.00			-0,56
КД-СТ – мелатонин 06.00-07.00			-0,55
ТБК-АП – α -токоферол			-0,52
ТБК-АП - ретинол			-0,62
Общая АОА – α -токоферол			0,62
Общая АОА - GSH			-0,81
ОХС – α -токоферол			0,56
α -токоферол - GSH			-0,59
GSH – мелатонин 12.00-13.00			-0,54

ГЛАВА 8. ОЦЕНКА ВКЛАДА МЕЛАТОНИНА, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И СИСТЕМЫ «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ – АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА» В ФОРМИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ СНА У ЖЕНЩИН РУССКОЙ И БУРЯТСКОЙ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Для выяснения механизмов, лежащих в основе разделения пациенток с нарушениями сна от женщин контрольных групп, был применен многомерный дискриминантный анализ, позволяющий выявить наиболее информативные показатели рассматриваемых систем у представительниц русской и бурятской этнических групп в различных фазах климактерия.

Женщины русской этнической группы

Наиболее информативные показатели рассматриваемых систем у представительниц русской этнической группы представлены в таблице 22.

Таблица 22. Наиболее информативные показатели мелатонина, липидного обмена и системы «ПОЛ-АОЗ» у пациенток с нарушениями сна русской этнической группы климактерического периода

Сравниваемые группы	Показатели
Инсомния в перименопаузе в сравнении с контролем	мелатонин 06.00-07.00, мелатонин 18.00-19.00, мелатонин 23.00-00.00, КД-СТ, GSSG
Инсомния и СОАС перименопаузе в сравнении с контролем	мелатонин 06.00-07.00, мелатонин 12.00-13.00, мелатонин 23.00-00.00, субстраты с Дв.Св., ОХС
Инсомния в постменопаузе в сравнении с контролем	ДК, α -токоферол, общая АОА, ТБК-АП, GSH

Инсомния и СОАС в постменопаузе в сравнении с контролем	общая АОА, α-токоферол, субстраты с Дв.Св.
---	--

А) Выявлено, что наиболее информативными показателями для группы женщин русской этнической группы перименопаузального периода с инсомнией являются: мелатонин 06.00-07.00 ($F=13,25$; $p=0,001$), КД-СТ ($F=10,56$; $p=0,002$), GSSG ($F=8,44$; $p=0,006$), мелатонин 18.00-19.00 ($F=3,86$; $p=0,044$), мелатонин 23.00-00.00 ($F=2,63$; $p=0,048$).

Уравнение линейной классификационной функции (ЛКФ), которое дает возможность проверить принадлежность обследуемой пациентки к группе контроля или группе женщин с инсомнией имеет следующий вид:

$$F1 = -1,62 - 0,65 * \text{мелатонин } 06.00-07.00 - 1,84 * \text{КД-СТ} + 0,65 * \text{GSSG} + 0,51 * \text{мелатонин } 18.00-19.00 + 0,64 * \text{мелатонин } 23.00-00.00;$$

$$F2 = -1,27 + 1,02 * \text{мелатонин } 06.00-07.00 + 0,65 * \text{КД-СТ} - 0,42 * \text{GSSG} - 0,13 * \text{мелатонин } 18.00-19.00 - 0,07 * \text{мелатонин } 23.00-00.00;$$

где F1 - контроль; F2 - инсомния.

Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = \overline{1, k})$, k – количество групп, $k = 2$.

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ = 0,39 + 0,76 * \text{мелатонин } 06.00-07.00 + 1,14 * \text{КД-СТ} - 0,49 * \text{GSSG} - 0,29 * \text{мелатонин } 18.00-19.00 - 0,32 * \text{мелатонин } 23.00-00.00$$

Средние КВ были: для контрольной группы - (-0,97), для пациенток с инсомнией - (1,22).

Диаграммы распределения канонических величин в контрольной группе и пациенток с инсомнией в перименопаузе представлены на рисунке 49.

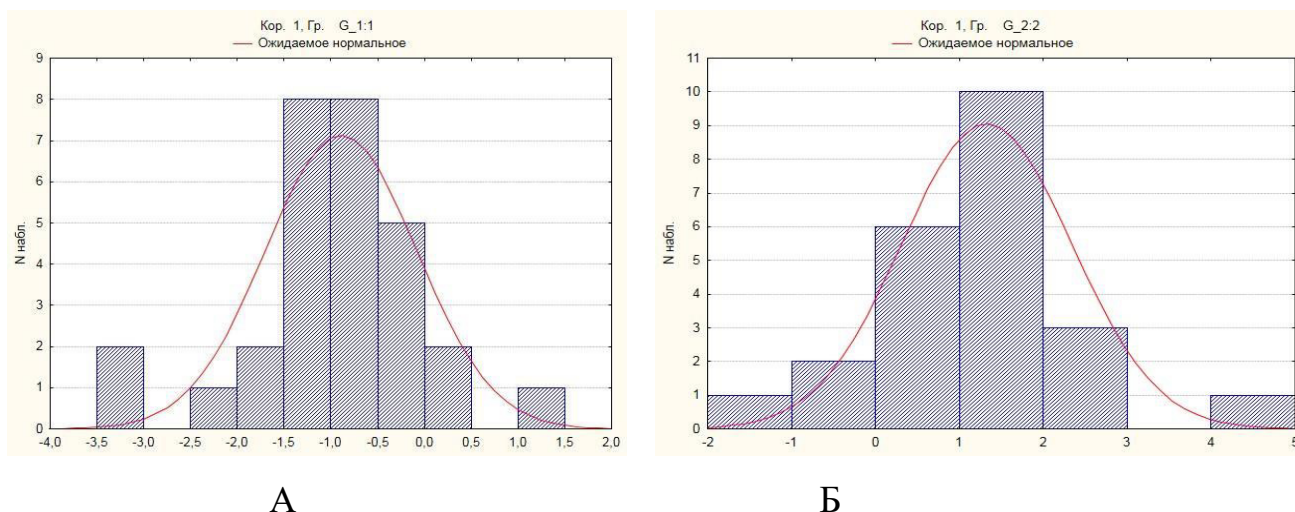


Рисунок 49. Диаграммы распределения канонических величин в контрольной группе (А) и в группе пациенток с инсомнией (Б)

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациенток и контрольной группы составило - $D^2=4,82$ ($p=0,0000$).

Точность правильности классификации составила – 88,61%.

Б) Наиболее информативными показателями для группы русских женщин в перименопаузе с инсомнией и СОАС являются: мелатонин 23.00-00.00 ($F=4,74$; $p=0,035$), субстраты с сопряженными Дв. Св. ($F=4,30$; $p=0,044$), мелатонин 06.00-07.00 ($F=8,77$; $p=0,005$), мелатонин 12.00-13.00 ($F=5,42$; $p=0,025$), ОХС ($F=3,71$; $p=0,049$).

Уравнение ЛКФ, которое дает возможность проверить принадлежность обследуемой пациентки к группе контроля или группе женщин с инсомнией и СОАС имеет следующий вид:

$F1 = -1,39 + 0,71 * \text{мелатонин}23.00-00.00 - 0,67 * \text{субстраты с сопряженными Дв.Св.} - 0,72 * \text{мелатонин}06.00-07.00 + 0,63 * \text{мелатонин}12.00-13.00 - 0,65 * \text{ОХС};$

$F2 = -1,11 - 0,27 * \text{мелатонин}23.00-00.00 + 0,31 * \text{субстраты с сопряженными Дв.Св.} + 0,61 * \text{мелатонин}06.00-07.00 - 0,21 * \text{мелатонин}12.00-13.00 + 0,18 * \text{ОХС};$

где $F1$ - контроль; $F2$ - инсомния и СОАС.

Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = \overline{1, k})$, k – количество групп, $k = 2$.

КВ для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

КВ = 0,52 - 0,52*мелатонин23.00-00.00 + 0,51*субстраты с сопряженными Дв.Св. + 0,70*мелатонин06.00-07.00 - 0,44*мелатонин12.00-13.00 + 0,44*ОХС;

Средние КВ были: для контрольной группы - (-0,78), для пациенток с инсомнией и СОАС - (1,13).

Диаграммы распределения канонических величин в исследуемых группах представлены на рисунке 50.

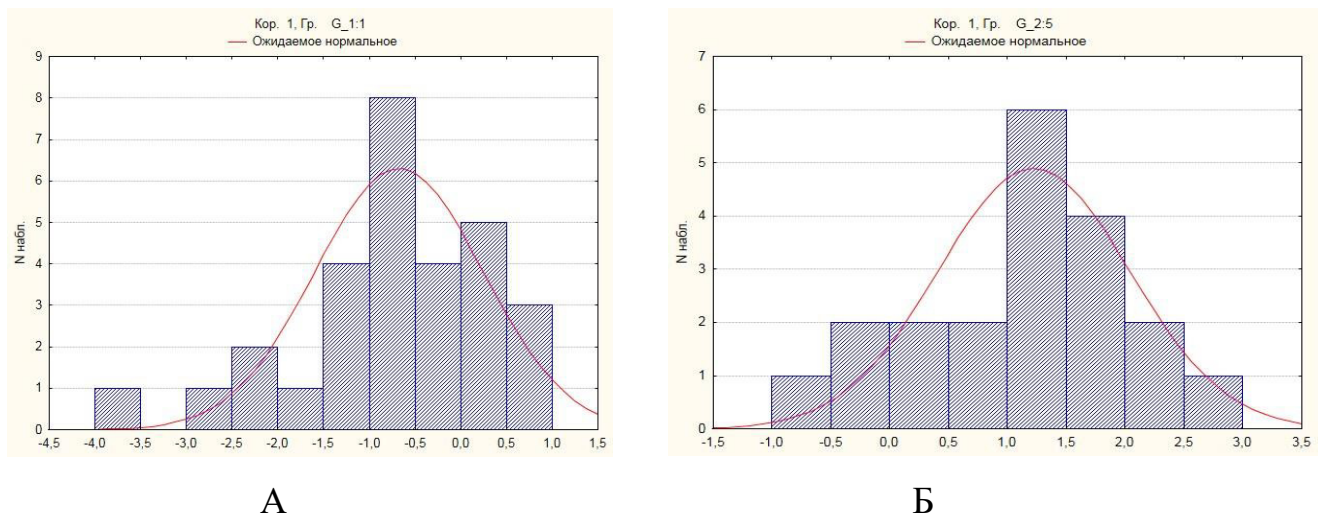


Рисунок 50. Диаграммы распределения канонических величин в контрольной группе (А) и в группе пациенток с инсомнией и СОАС (Б)

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациенток и контрольной группы составило - $D^2 = 3,63$ ($p = 0,0000$).

Точность правильности классификации составила – 85,71%.

В) Наиболее информативными показателями для группы русских женщин в постменопаузе с инсомнией являются: ДК ($F = 17,02$; $p = 0,0001$), α -токоферол ($F = 6,89$; $p = 0,011$), общая АОА ($F = 7,82$; $p = 0,007$), ТБК-АП ($F = 6,36$; $p = 0,014$), GSH ($F = 8,04$; $p = 0,006$).

Уравнение ЛКФ, которое дает возможность проверить принадлежность обследуемой пациентки к группе контроля или группе женщин с инсомнией имеет следующий вид:

$$F1 = -0,83 - 0,46*ДК - 0,35*\alpha\text{-токоферол} - 0,25*\text{общая АОА} - 0,30*\text{ТБК-АП} - 0,22*\text{GSH};$$

$$F2 = -1,04 + 0,78*ДК + 0,57*\alpha\text{-токоферол} + 0,56*\text{общая АОА} + 0,62*\text{ТБК-АП} + 0,80*\text{GSH};$$

где F1 - контроль; F2 - инсомния.

Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = \overline{1, k})$, k – количество групп, $k = 2$.

КВ для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ = -0,21 + 0,95*ДК + 0,71*\alpha\text{-токоферол} + 0,62*\text{общая АОА} + 0,71*\text{ТБК-АП} + 0,78*\text{GSH};$$

Средние КВ были: для контрольной группы - (-0,67), для пациенток с инсомнией - (0,63).

Диаграммы распределения канонических величин в исследуемых группах представлены на рисунке 51.

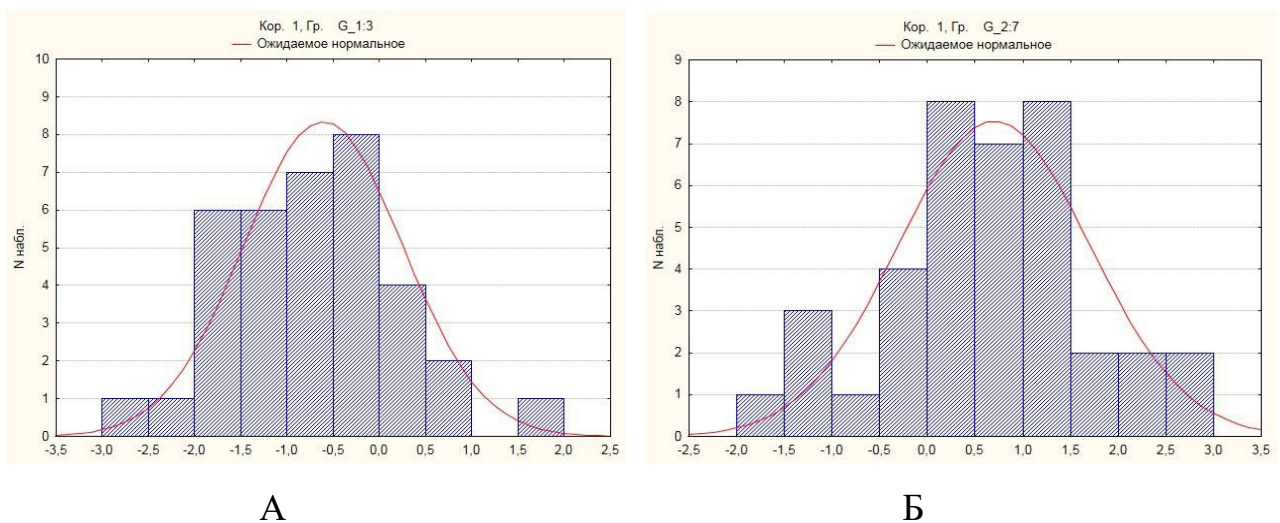


Рисунок 51. Диаграммы распределения канонических величин в контрольной группе (А) и в группе пациенток с инсомнией (Б)

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациенток и контрольной группы составило - $D^2=1,70$ ($p=0,0001$).

Точность правильности классификации составила – 75,67%.

Г) Наиболее информативными показателями для группы русских женщин в постменопаузе с инсомнией и СОАС являются: общая АОА ($F=4,68$; $p=0,035$), α -токоферол ($F=4,88$; $p=0,031$), субстраты с сопряженными Дв.Св. ($F=3,90$; $p=0,048$).

Уравнение ЛКФ, которое дает возможность проверить принадлежность обследуемой пациентки к группе контроля или группе женщин с инсомнией и СОАС имеет следующий вид:

$F1 = -0,57 - 0,17*общая АОА - 0,45*\alpha\text{-токоферол} - 0,24*\text{субстраты с сопряженными Дв.Св.};$

$F2 = -1,29 - 0,88*общая АОА + 0,71*\alpha\text{-токоферол} + 0,42*\text{субстраты с сопряженными Дв.Св.};$

где $F1$ - контроль; $F2$ - инсомния и СОАС.

Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = \overline{1, k})$, k – количество групп, $k = 2$.

КВ для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$КВ = -0,24 - 0,75*общая АОА + 1,22*\alpha\text{-токоферол} + 0,70*\text{субстраты с сопряженными Дв.Св.};$

Средние КВ были: для контрольной группы - (-0,38), для пациенток с инсомнией и СОАС - (0,57).

Диаграммы распределения канонических величин в исследуемых группах представлены на рисунке 52.

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациенток и контрольной группы составило - $D^2=0,90$ ($p=0,010$).

Точность правильности классификации составила – 68,33%.

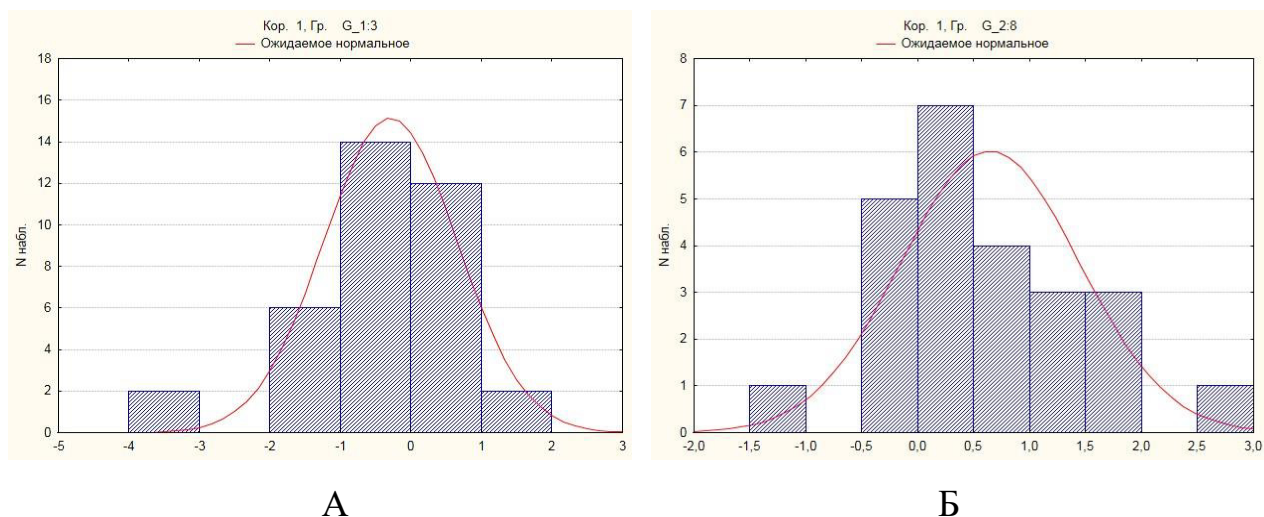


Рисунок 52. Диаграммы распределения канонических величин в контрольной группе (А) и в группе пациенток с инсомнией и СОАС (Б)

Женщины бурятской этнической группы

Наиболее информативные показатели рассматриваемых систем у представительниц бурятской этнической группы представлены в таблице 23.

Таблица 23. Наиболее информативные показатели мелатонина, липидного обмена и системы «ПОЛ-АОЗ» у пациенток с нарушениями сна бурятской этнической группы климактерического периода

Сравниваемые группы	Показатели
Инсомния в перименопаузе в сравнении с контролем	мелатонин 18.00-19.00, мелатонин 23.00-00.00, СОД, ДК, ТБК-АП, ХСЛПОНП
Инсомния и СОАС перименопаузе в сравнении с контролем	мелатонин 06.00-07.00, мелатонин 12.00-13.00, СОД, GSSG
Инсомния в постменопаузе в сравнении с контролем	мелатонин 23.00-00.00, GSH, КД-СТ, GSSG, ХСЛПНП

Инсомния и СОАС в постменопаузе в сравнении с контролем	мелатонин 12.00-13.00, ретинол, GSH, ХСЛПВП, ХСЛПОНП
---	---

А) Выявлено, что наиболее информативными показателями для группы женщин бурятской этнической группы перименопаузального периода с инсомнией являются: СОД ($F=14,63$; $p=0,001$), ДК ($F=6,48$; $p=0,017$), мелатонин 18.00-19.00 ($F=8,29$; $p=0,008$), ХСЛПОНП ($F=7,09$; $p=0,013$), мелатонин 23.00-00.00 ($F=3,56$; $p=0,070$), ТБК-АП ($F=2,06$; $p=0,016$).

Уравнение ЛКФ, которое дает возможность проверить принадлежность обследуемой пациентки к группе контроля или группе женщин с инсомнией имеет следующий вид:

$$F_1 = -4,07 + 2,82 * \text{СОД} - 1,96 * \text{ДК} + 2,16 * \text{мелатонин 18.00-19.00} + 4,10 * \text{ХСЛПОНП} - 1,89 * \text{мелатонин 23.00-00.00} - 3,77 * \text{ТБК-АП};$$

$$F_2 = -1,53 - 0,01 * \text{СОД} - 0,02 * \text{ДК} - 0,95 * \text{мелатонин 18.00-19.00} - 0,05 * \text{ХСЛПОНП} - 0,08 * \text{мелатонин 23.00-00.00} - 2,12 * \text{ТБК-АП};$$

где F_1 - контроль; F_2 - инсомния.

Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = \overline{1, k})$, k – количество групп, $k = 2$.

КВ для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$\text{КВ} = -1,17 + 1,17 * \text{СОД} - 0,80 * \text{ДК} + 1,29 * \text{мелатонин 18.00-19.00} + 1,72 * \text{ХСЛПОНП} - 0,75 * \text{мелатонин 23.00-00.00} - 0,68 * \text{ТБК-АП}$$

Средние КВ были: для контрольной группы - (1,14), для пациенток с инсомнией - (-1,28).

Диаграммы распределения канонических величин в контрольной группе и пациенток с инсомнией в перименопаузе представлены на рисунке 53.

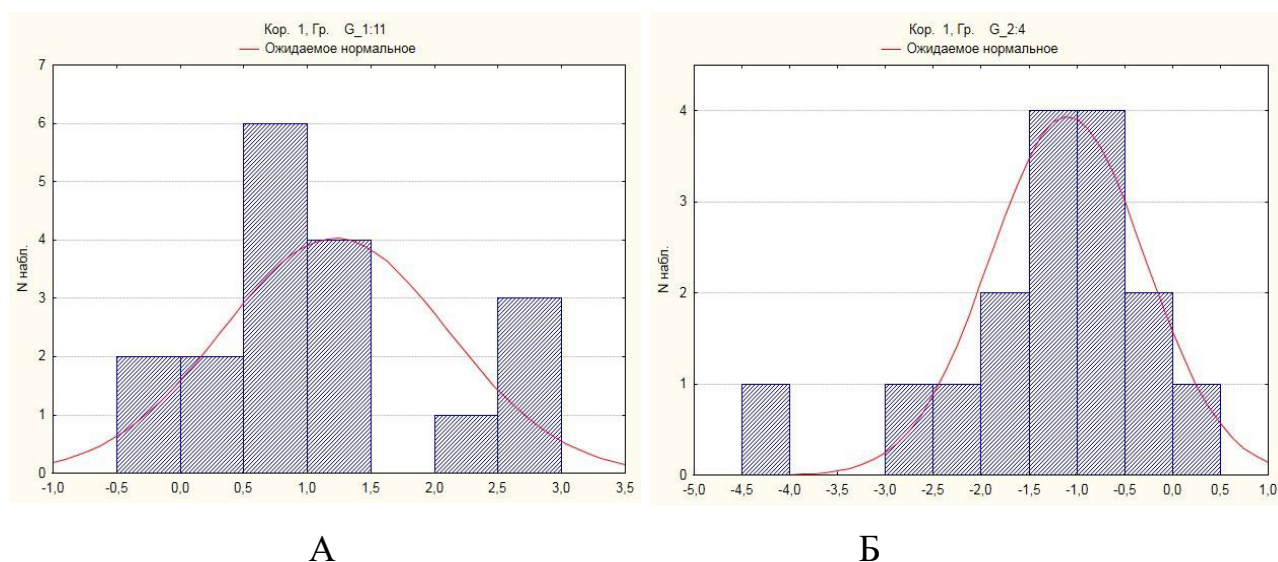


Рисунок 53. Диаграммы распределения канонических величин в контрольной группе (А) и в группе пациенток с инсомнией (Б)

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациенток и контрольной группы составило - $D^2=5,86$ ($p=0,0001$).

Точность правильности классификации составила – 94,12%.

Б) Наиболее информативными показателями для группы женщин в перименопаузе с инсомнией и СОАС являются: СОД ($F=19,84$; $p=0,0001$), мелатонин 12.00-13.00 ($F=6,86$; $p=0,015$), мелатонин 06.00-07.00 ($F=6,79$; $p=0,016$), GSSG ($F=3,41$; $p=0,050$).

Уравнение ЛКФ, которое дает возможность проверить принадлежность обследуемой пациентки к группе контроля или группе женщин с инсомнией и СОАС имеет следующий вид:

$$F1 = -1,74 + 1,92*СОД - 3,41*мелатонин12.00-13.00 + 0,56*мелатонин06.00-07.00 + 0,41*GSSG;$$

$$F2 = -5,98 - 2,33*СОД - 9,94*мелатонин12.00-13.00 - 2,38*мелатонин06.00-07.00 - 1,00*GSSG;$$

где F1 - контроль; F2 - инсомния и СОАС.

Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = 1, \bar{k})$, k – количество групп, $k = 2$.

КВ для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$\text{КВ} = -0,72 - 1,36 * \text{СОД} - 2,09 * \text{мелатонин}_{12.00-13.00} - 0,94 * \text{мелатонин}_{06.00-07.00} - 0,45 * \text{GSSG};$$

Средние КВ были: для контрольной группы - (-1,11), для пациенток с инсомнией и СОАС - (2,01).

Диаграммы распределения канонических величин в исследуемых группах представлены на рисунке 54.

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациенток и контрольной группы составило - $D^2 = 9,74$ ($p = 0,0000$).

Точность правильности классификации составила – 92,86%.

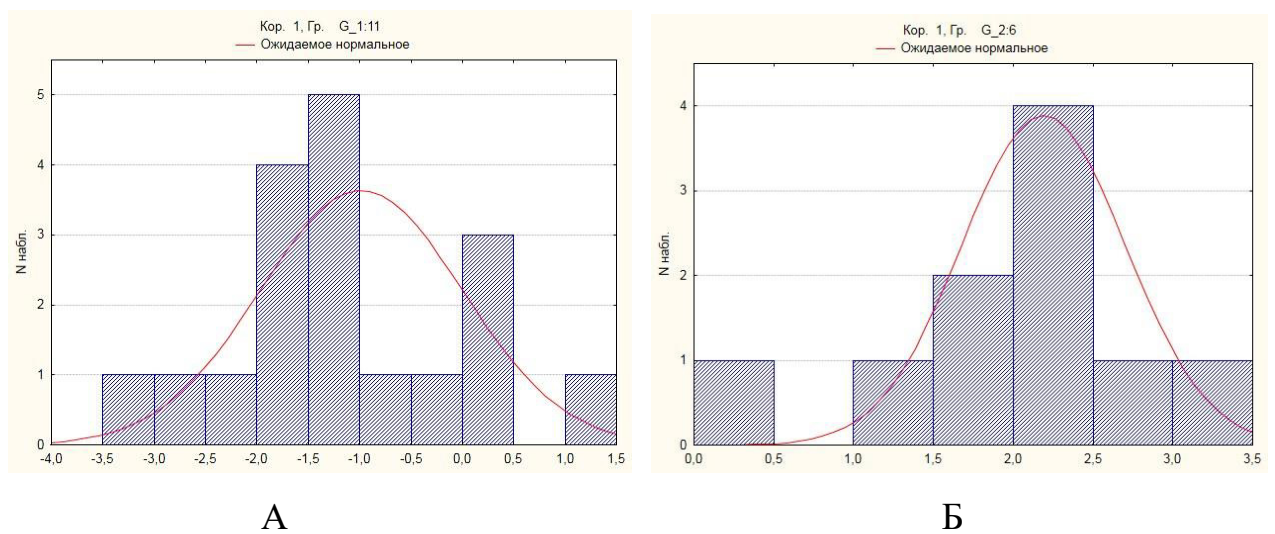


Рисунок 54. Диаграммы распределения канонических величин в контрольной группе (А) и в группе пациенток с инсомнией и СОАС (Б)

В) Наиболее информативными показателями для группы женщин в постменопаузе с инсомнией являются: мелатонин 23.00-00.00 ($F=9,60$; $p=0,004$), GSH ($F=10,50$; $p=0,003$), КД-СТ ($F=2,13$; $p=0,050$), GSSG ($F=5,60$; $p=0,025$), ХСЛПНП ($F=2,47$; $p=0,049$).

Уравнение ЛКФ, которое дает возможность проверить принадлежность обследуемой пациентки к группе контроля или группе женщин с инсомнией имеет следующий вид:

$$F1 = -1,70 + 0,81 * \text{мелатонин}23.00-00.00 - 1,31 * \text{GSH} + 0,31 * \text{КД-СТ} + 1,70 * \text{GSSG} + 1,13 * \text{ХСЛПНП};$$

$$F2 = -1,18 - 1,24 * \text{мелатонин}23.00-00.00 + 0,60 * \text{GSH} - 1,25 * \text{КД-СТ} - 1,06 * \text{GSSG} - 0,26 * \text{ХСЛПНП};$$

где F1 - контроль; F2 - инсомния.

Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = \overline{1, k})$, k – количество групп, $k = 2$.

КВ для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ = -0,12 - 0,91 * \text{мелатонин}23.00-00.00 + 0,85 * \text{GSH} - 0,70 * \text{КД-СТ} - 1,22 * \text{GSSG} - 0,62 * \text{ХСЛПНП}$$

Средние КВ были: для контрольной группы - (-1,32), для пациенток с инсомнией - (0,93).

Диаграммы распределения канонических величин в исследуемых группах представлены на рисунке 55.

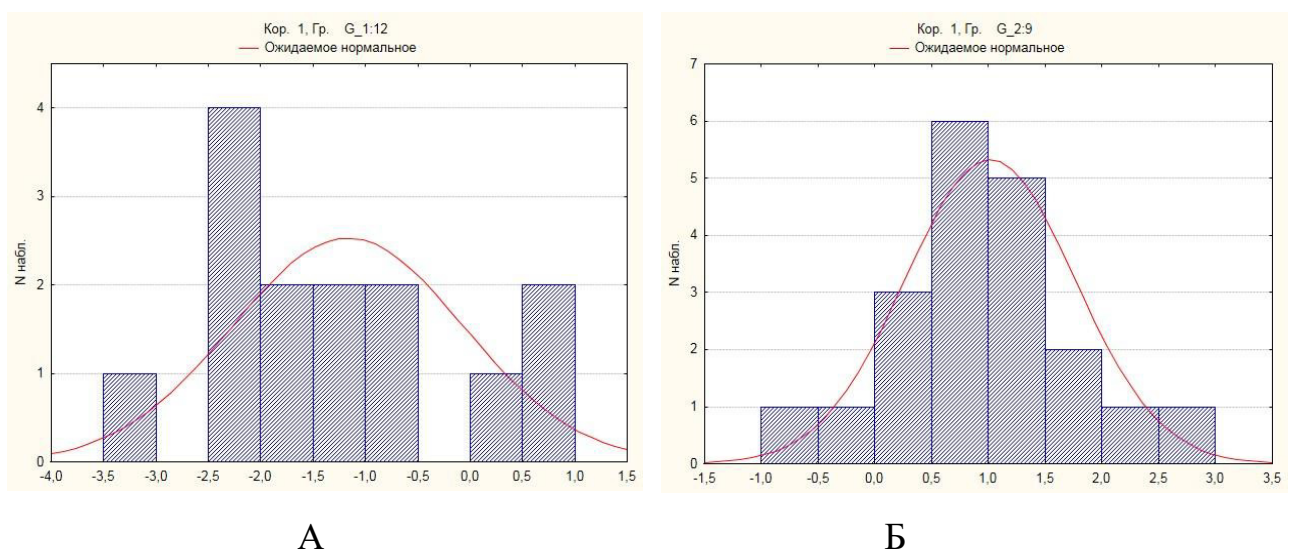


Рисунок 55. Диаграммы распределения канонических величин в контрольной группе (А) и в группе пациенток с инсомнией (Б)

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациенток и контрольной группы составило - $D^2=5,06$ ($p=0,0002$).

Точность правильности классификации составила – 88,24%.

Г) Наиболее информативными показателями для группы женщин в постменопаузе с инсомнией и СОАС являются: мелатонин 12.00-13.00 ($F=16,13$; $p=0,001$), ретинол ($F=6,70$; $p=0,016$), ХСЛПВП ($F=4,68$; $p=0,041$), GSH ($F=4,39$; $p=0,047$), ХСЛПОНП ($F=3,75$; $p=0,048$).

Уравнение ЛКФ, которое дает возможность проверить принадлежность обследуемой пациентки к группе контроля или группе женщин с инсомнией и СОАС имеет следующий вид:

$$F1 = -2,97 + 2,55*\text{мелатонин}12.00-13.00 - 3,11*\text{ретинол} + 1,51*\text{ХСЛПВП} - 1,37*\text{GSH} + 1,90*\text{ХСЛПОНП};$$

$$F2 = -1,67 - 2,51*\text{мелатонин}12.00-13.00 - 0,55*\text{ретинол} - 0,25*\text{ХСЛПВП} - 0,05*\text{GSH} - 0,34*\text{ХСЛПОНП};$$

где F1 - контроль; F2 - инсомния и СОАС.

Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = \overline{1, k})$, k – количество групп, $k = 2$.

КВ для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ = -0,44 + 1,98*\text{мелатонин}12.00-13.00 - 1,00*\text{ретинол} + 0,69*\text{ХСЛПВП} - 0,52*\text{GSH} + 0,88*\text{ХСЛПОНП};$$

Средние КВ были: для контрольной группы - (1,32), для пациенток с инсомнией и СОАС - (-1,23).

Диаграммы распределения канонических величин в исследуемых группах представлены на рисунке 56.

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациенток и контрольной группы составило - $D^2=6,53$ ($p=0,0001$).

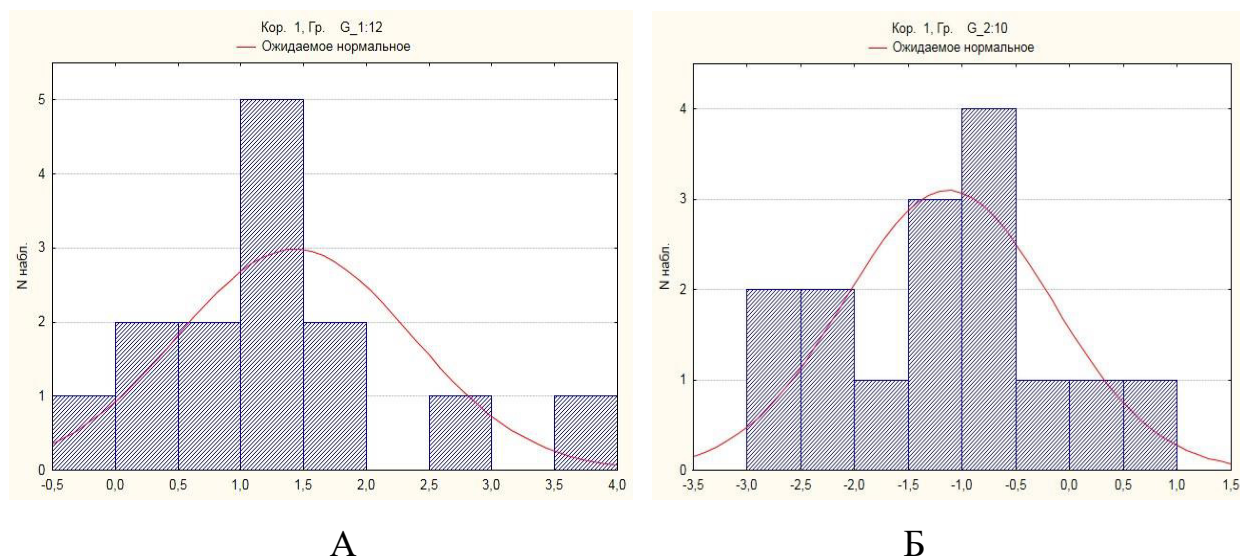


Рисунок 56. Диаграммы распределения канонических величин в контрольной группе (А) и в группе пациенток с инсомнией и СОАС (Б)

Точность правильности классификации составила – 89,66%.

На следующем этапе был произведен пересчет информативности каждого признака в процентном соотношении для исследуемых групп с целью отображения их вкладов в различие основных групп от контрольных. Результаты представлены на рисунках 57,58,59,60.

У женщин русской этнической группы в перименопаузе ведущая роль среди изучаемых гормонально-метаболических показателей при разделении групп на контроль и инсомнию принадлежит утреннему мелатонину (23,1%), КД-СТ (21,3%) и окисленной форме глутатиона (19,7%). Немного меньше свой вклад в межгрупповое различие вносит мелатонин вечернего и ночного времени суток (13,4% и 11,2% соответственно). При разделении групп на контроль и инсомнию с СОАС ведущая роль также принадлежит утреннему мелатонину (22,1%) (рисунок 57). Следует отметить значимость дневного мелатонина (18,3%), что, скорее всего, связано с наличием дневной сонливости, являющейся характерной жалобой при СОАС. Влияние таких показателей, как ОХС (14%) и субстраты с сопряженными Дв.Св. (15,1%) обосновано более высоким ИМТ в данной группе пациенток.

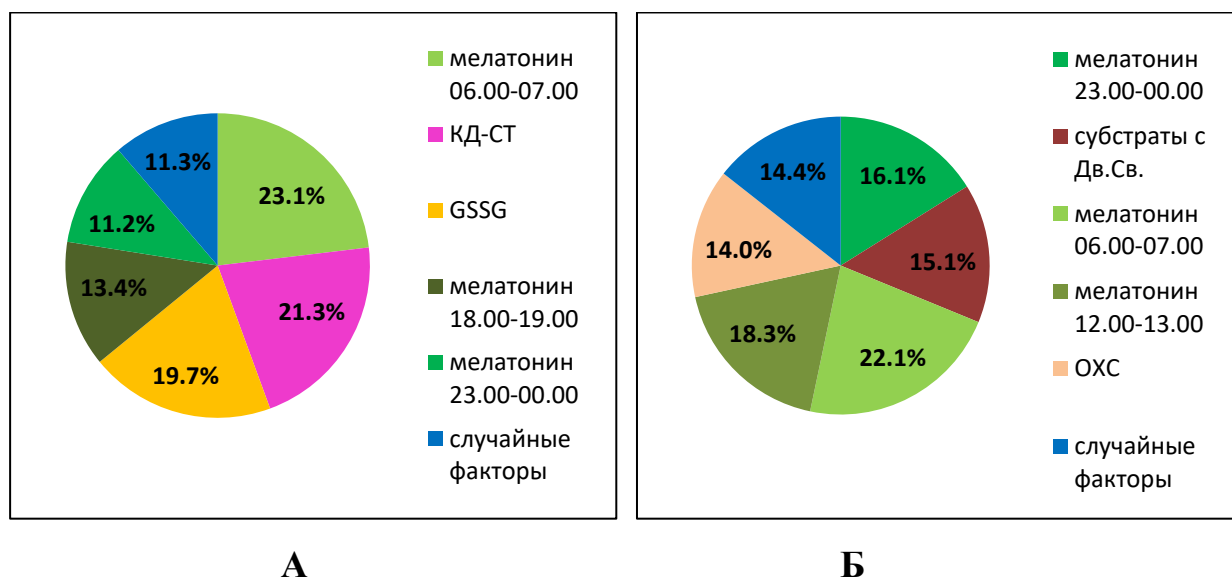


Рисунок 57. Вклад наиболее информативных показателей гормонально-метаболической системы в различие между нарушениями сна и контролем у женщин русской этнической группы в перименопаузе (А – инсомния; Б – инсомния и СОАС)

В постменопаузе не обнаружено вклада гормона мелатонина в межгрупповое различие, как при инсомнии, так и в сочетании СОАС. При инсомнии отмечается влияние продуктов липопероксидации – ДК (19,9%) и ТБК-АП (12,4%). Учитывая совместную работу системы «ПОЛ-АОЗ», влияние α -токоферола (13,5%) и GSH (15,9%), а также общей АОА (14,1%) при этом представляется логичным. При инсомнии в сочетании с СОАС сохраняется влияние общей АОА сыворотки крови (23,1%) и α -токоферола (23,9%) и появляется вклад субстратного обеспечения процессов липопероксидации (21,3%) (рисунок 58).

У представительниц бурятской этнической группы в перименопаузе как при инсомнии, так и в сочетании инсомнии с СОАС ведущую роль во вклад межгрупповых различий с контролем принадлежит ферментативному звену ПОЛ – СОД. При инсомнии показана роль продуктов процессов липопероксидации – ДК (14,2%) и ТБК-АП (9,1%), а также ХСЛПОНП (16,9%); в сочетании с СОАС выявлена значительная роль окисленного глутатиона (17,7%). Интересно

отметить влияние мелатонина во вклад межгрупповых различий. Так, при инсомнии выявлена роль вечернего и ночного мелатонина (19,2% и 14,2% соответственно), а в сочетании с СОАС – утреннего и дневного (21,7% и 20,7% соответственно) (рисунок 59).

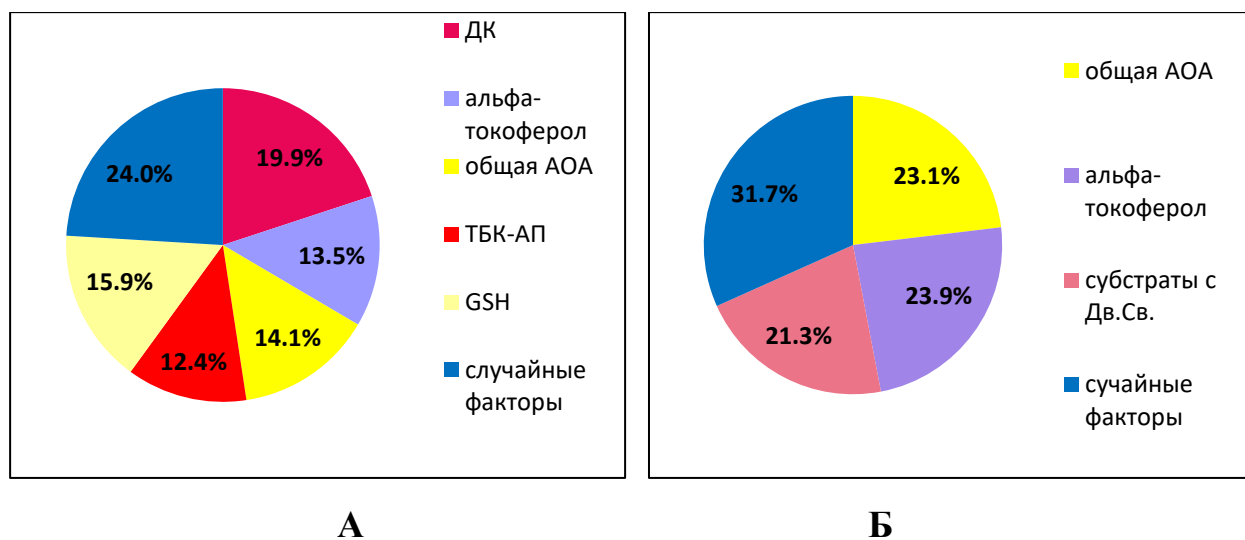


Рисунок 58. Вклад наиболее информативных показателей гормонально-метаболической системы в различие между нарушениями сна и контролем у женщин русской этнической группы в постменопаузе (А– инсомния; Б – инсомния и СОАС)

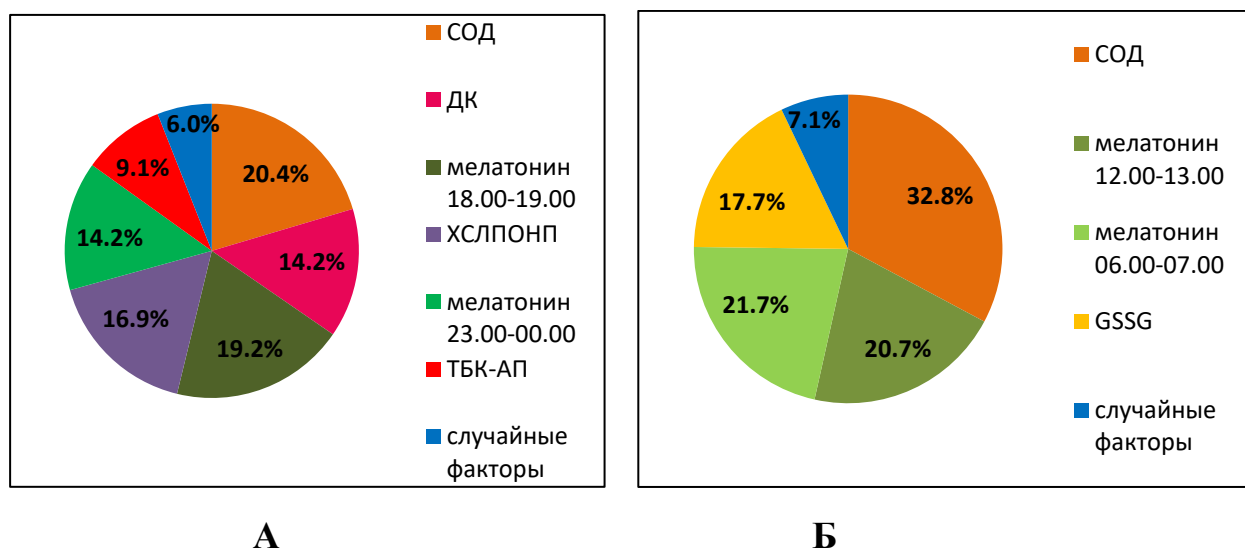


Рисунок 59. Вклад наиболее информативных показателей гормонально-метаболической системы в различие между нарушениями сна и контролем у женщин бурятской этнической группы в перименопаузе (А – инсомния; Б – инсомния и СОАС)

В постменопаузе вклад СОД в межгрупповые различия не обнаружен, однако, выявлена роль другого участника системы АОЗ – восстановленного глутатиона. При инсомнии его вклад составил 23,9% , а в сочетании с СОАС – 15,1%. При инсомнии значительный вклад принадлежит и GSSG (20,8%), что свидетельствует о напряжении в системе глутатиона при данной патологии. При сочетании инсомнии с СОАС появляется значительное влияние ретинола (20,3%), а также показателей липидного спектра – ХСЛПВП (15,2%) и ХСЛПОНП (13,4%). Отмечено значительное влияние ночного мелатонина при инсомнии (20,4%) и дневного при сочетании инсомнии с СОАС (25,6%) (рисунок 60).

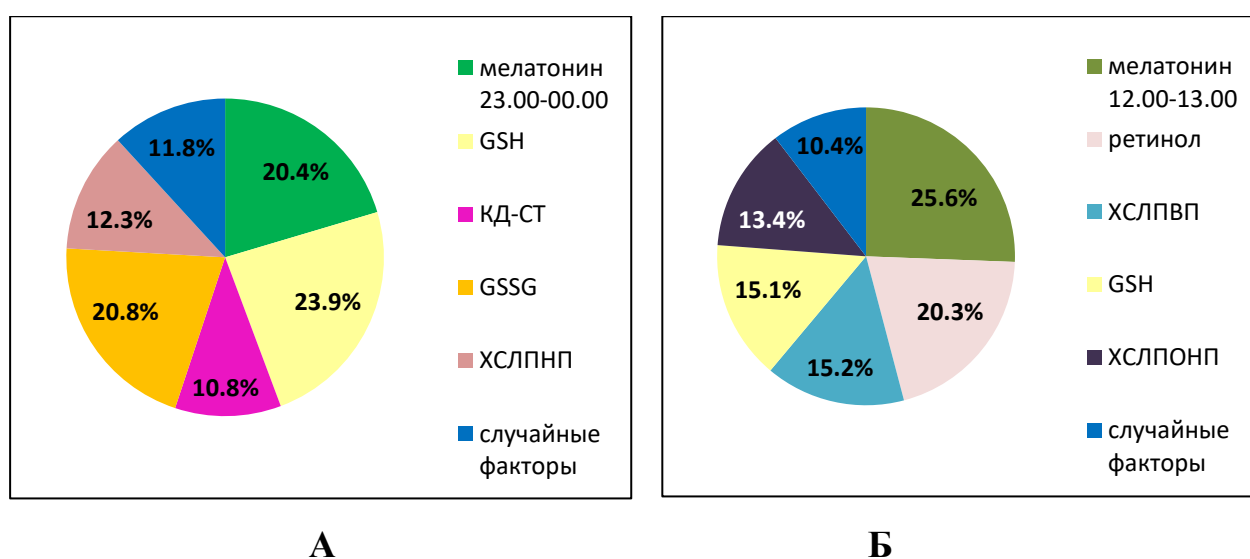


Рисунок 60. Вклад наиболее информативных показателей гормонально-метаболической системы в различие между нарушениями сна и контролем у женщин бурятской этнической группы в постменопаузе (А – инсомния; Б – инсомния и СОАС)

Таким образом, при нарушениях сна, как у представительниц русского этноса, так и у пациенток-буряток вне зависимости от фазы климактерия отмечается наибольший вклад компонентов системы АОЗ в различие между основными и контрольными группами, что свидетельствует о напряженной работе системы АОЗ в ответ на изменения свободнорадикального гомеостаза у женщин при нарушениях сна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с увеличением продолжительности жизни, изучение вопросов, связанных со старением – естественным и непредотвратимым процессом – занимает одно из ведущих мест в современной фундаментальной и клинической медицине. Определенным рубежом в инволюции организма является утрата репродуктивной функции, что приводит к целому ряду патологических изменений со стороны многих органов и систем [Дедов И.И., Калинченко С.Ю., 2006; Юренева С.В. и др., 2014].

Климактерий 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 [ONeill S., 2014]. Согласно научной концепции В.М. Дильмана (1982) климактерический период является одновременно и нормой, и болезнью: нормой потому, что климактерий в женском организме явление закономерное, а болезнью, потому что это стойкое нарушение регуляции, приводящее в конечном итоге к снижению жизнеспособности организма [Дильман В.М., 1982].

У большинства женщин данного возраста имеет место климактерический синдром – симптомокомплекс, включающий вазомоторные и психоэмоциональные расстройства и осложняющий физиологическое течение климактерия [Сметник В.П., 2017]. Одним из ведущих признаков нейровегетативных изменений у женщин во время и после наступления менопаузы являются нарушения сна, частота которых составляет до 60% в данном возрастном периоде [Xu Q., Lang C.P., 2014]. Учитывая восстановительные функции сна, полноценность которого определяет общий уровень здоровья и качества жизни, измеряемые в показателях социального, психического, эмоционального и физического благополучия, любые его нарушения приводят к значительному снижению качества жизни.

Благодаря достижениям фундаментальных наук, доказано, что одним из основных нейрорегуляторов цикла «сон-бодрствование» является гормон мелатонин, секреция которого имеет возрастные особенности с изменением не только уровня [Okatani Y. et al., 2000; Touitou Y., 2001; Zhao Z.Y. et al., 2002; Magri F. et al., 2004; Коркушко О.В. и др., 2007; Toffol E. et al., 2014], но и сдвигом хронобиологических ритмов его выработки [Duffy J.F. et al., 2002]. В то же время уровень мелатонина измеряют в различных биоматериалах (сыворотка крови, моча, слюнная жидкость), что не всегда позволяет сравнить полученные разными исследователями результаты. На наш взгляд, самыми «удачными» считаются неинвазивные методы исследования, в связи с чем, мы разработали и использовали методику определения циркадной ритмики секреции мелатонина в слюнной жидкости, учитывая результаты проведенных ранее исследований, демонстрирующих связь концентрации мелатонина в слюне с концентрацией гормона в сыворотке крови [Laakso M. L. et al., 1990]. Не всегда в проводимых исследованиях учитываются такие факторы, как пол, возраст, этническая принадлежность, хотя влияние последнего фактора при сомнологических исследованиях показано в отношении распространенности и структуры нарушений сна, что может быть следствием разных ритмов секреции мелатонина. В связи отсутствием исследований по данному вопросу, подтверждения данной гипотезы мы не нашли.

С этой целью нами был проведен отбор пациенток, находящихся в климактерическом периоде. В результате тщательного отбора объектами исследования стали 542 женщины двух этнических групп: европеоидная раса, этническая группа – русские (n=379) и монголоидная раса, этническая группа – буряты (n=220). В соответствии с данными, полученными при проведении клинико-anamnestического обследования, было сформировано 14 групп обследуемых (6 контрольных и 8 основных). Контрольные группы были представлены женщинами репродуктивного возраста; перименопаузального периода и постменопаузального периода. Основные группы были представлены

пациентками с инсомническими расстройствами и сочетанием инсомнии с СОАС в пери- и постменопаузе.

В результате клинико-анамнестического анализа было показано, что частота нарушений сна у представительниц обеих этнических групп составляет более 60% и имеет тенденцию к увеличению по мере прогрессирования менопаузы, более характерную для женщин бурятской этнической группы.

Анализ структуры нарушений сна показал различия таковых между фазами климактерического периода только у представительниц русской этнической группы. Выявлено, что в перименопаузальном периоде наиболее характерными являются пресомнические (трудности засыпания) и постсомнические (трудности утренних пробуждений) расстройства, в то время как в постменопаузе доминируют интрасомнические нарушения (частые ночные пробуждения) и СОАС. При поиске межэтнических различий в структуре нарушений сна обнаружено, что в перименопаузе русские женщины чаще жалуются на трудности засыпания и трудности утренних пробуждений, в то время как у представительниц бурятской этнической группы чаще выявлены частые ночные пробуждения и СОАС. В постменопаузе межэтнические различия оказались «стерты».

На следующем этапе нашего исследования мы проанализировали циркадные ритмы секреции мелатонина у обследуемых женщин в разных фазах климактерия. Мы подтвердили не только хронобиологические аспекты секреции данного гормона [Turek F.W., Gillette M.U., 2004; Zawilska, J. B. et al., 2006; Sack R.L. et al., 2007; Zee P.C., Manthena P., 2007; Анисимов В.Н. и др., 2008; Arendt J., 2009; Gooley J.J. et al., 2011; Bartlett D.J. et al., 2013], но и возрастзависимое снижение его уровня [Okatani Y. et al., 2000; Touitou Y., 2001; Zhao Z.Y. et al., 2002; Magri F. et al., 2004; Коркушко О.В. и др., 2007; Toffol E. et al., 2014]. Однако, более низкие уровни мелатонина в постменопаузе по сравнению с перименопаузальным периодом обнаружены только у женщин русской этнической группы. Процесс физиологического старения сопровождается функциональными изменениями в эпифизе и других звеньях циркадианной

системы организма, вследствие чего мелатонинообразующая функция шишковидной железы снижается, обеспечивая более низкие концентрации мелатонина. Более того, по мере ослабления выброса гормонов гипофизом и угасания деятельности периферических эндокринных желез потребность в их периодическом ночном торможении снижается и может вовсе исчезнуть, свидетельствуя об адаптивном характере возрастной динамики мелатонина [Ковальзон В.М., 2004]. Учитывая немногочисленные литературные данные, указывающие на более низкие уровни мелатонина у представителей азиатской расы по сравнению с европеоидами, мы предполагали найти подтверждение данным результатам, однако, сравнительный анализ уровней мелатонина не показал межэтнических различий.

При сравнительном анализе циркадных ритмов секреции мелатонина у женщин с нарушениями сна, основные группы каждой фазы климактерия были объединены в связи с отсутствием различий в них по уровням гормона. У представительниц русской этнической группы с нарушениями сна в перименопаузе выявлено изменение суточного ритма мелатонина с запаздыванием фазы пика его секреции. Однако, в постменопаузе ассоциации хронобиологических ритмов секреции мелатонина и нарушениями сна не выявлено. У женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна вне зависимости от фазы климактерия обнаружено снижение уровня мелатонина в вечерние и ночные часы.

Если рассматривать климактерический синдром с биоритмологической позиции, то он представляет собой клиническую реализацию дизадаптации организма женщины в условиях, требующих повышенной активности адаптивной системы организма. При наступлении климактерия формирование нарушений сна и, соответственно, климактерического синдрома является дизадаптацией, ассоциированной с пониженным уровнем мелатонина в организме, что было показано в группах женщин бурятского этноса. Однако, у представительниц русской этнической группы на формирование дизадаптивных процессов оказывают влияние другие факторы, в т.ч. генетические. Учитывая, литературные

данные по изучению генетических аспектов нарушений сна, было проведено генотипирование полиморфизма *3111T/C* гена *Clock*, как наиболее изученного при поиске его ассоциации с циклом «сон-бодрствование» и имеющего межэтнические различия по частоте аллелей, в результате чего исследователями выдвигалась гипотеза о влиянии этнического фактора на формирование данных ассоциаций.

Частотный анализ аллелей и генотипов полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* в данном исследовании подтвердил аналогичные данные среди популяций европеоидов и азиатов в мире. При поиске ассоциации генотипов и аллелей данного полиморфизма с нарушениями сна оказалось, что таковая есть только у представительниц русской этнической группы с нарушениями сна и заключается в более высокой частоте генотипа *3111T/T* и «дикого» аллеля *3111T*. Расчет показателя относительного риска развития нарушений сна у носителей аллеля *3111T* гена *Clock* позволил нам определить данный аллель как прогностический в формировании сомнологической патологии у представительниц русской этнической группы.

На следующем этапе исследования был проведен поиск ассоциации хронобиологических ритмов мелатонина с тем или иным генотипом гена *Clock*. В связи с малочисленностью выборки, составленной носителями генотипа *3111C/C*, мы объединили группу женщин – носителей генотипа *3111T/C* и *3111C/C*, как носителей минорного *3111C* аллеля. Полученные результаты не показали данной ассоциации у представительниц бурятской этнической группы, что позволило сделать вывод об отсутствии влияния полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* на формирование у них нарушений сна.

В группе женщин русского этноса выявлена ассоциация генотипа *3111T/T* со смещением пика секреции мелатонина на ранние утренние часы. Учитывая территорию проживания лиц, включенных в настоящее исследование (Иркутская область и Прибайкалье), а также факт того, что женщины русского этноса исторически являются представительницами пришлого населения, полученные результаты могут свидетельствовать о дизадаптации данных пациенток при смене

часовых поясов в процессе изменения территории проживания, что может проявляться в сохранении циркадных ритмов, характерных для проживания на Западе, а в условиях настоящего проживания рассматривается как смещение пика секреции мелатонина. Существует два типа эффектов при воздействии факторов окружающей среды на функцию и структуру генотипов. Изменение проявления действия определенных аллелей при влиянии на организм специфических факторов является первым эффектом, который у человека проявляется на индивидуальном уровне в виде патологических реакций (болезней), а на популяционном уровне - в виде большей или меньшей приспособленности (адаптация, акклиматизация) [Бочков Н.П. и др., 2011]. Согласно результатам нашего исследования, несмотря на то, что *3111T* аллель гена *Clock* является рисковым для развития нарушений сна у представительниц русской этнической группы, в популяции встречаются индивидуумы – носители данного аллеля, с характерными для данной территории проживания циркадными ритмами мелатонина. Возможно, у такой группы индивидуумов на популяционном уровне могла произойти долговременная физиологическая адаптация к смене часовых поясов - физиологический десинхроз, означающий напряжение механизмов адаптации, снижение ее емкости, поиск биосистемой адекватной реакции на изменение условий, постепенное снижение числа достоверных ритмов до 50%, главным образом за счет суточных ритмов, нарушение их синфазности в сопряженных системах организма, увеличение или снижение амплитуды. При данной форме десинхроза достигается качественная адаптация с нормальными значениями мезоров ритмов и признаки патологии отсутствуют [Комаров Ф.И. и др., 2002].

Большая частота встречаемости минорного *3111C* аллеля гена *Clock* у женщин, не имеющих проблем со сном, а также отсутствие различий в уровнях ночного и утреннего мелатонина при носительстве данного аллеля могут свидетельствовать о защитной роли мутации, которая, возможно, появилась в ходе эволюции, начиная с XVII века, т.к. согласно историческим данным с этого времени началось заселение Прибайкалья и Иркутской области представителями

русского этноса. В данном случае выявлен второй тип эффектов воздействия факторов окружающей среды на функцию и структуру генотипов - изменение генетического материала у индивида и в популяции (мутационный процесс и отбор). Т.о. в процессе адаптации к измененным условиям окружающей среды, а именно смене часовых поясов, у представителей русской этнической группы могли произойти изменения на генетическом уровне, что подтверждает роль средового фактора в формировании генетической структуры популяции в процессах адаптации [Бочков Н.П. и др., 2011]. В настоящее время защитная роль минорного аллеля *3111C* гена *Clock* в развитии патологических состояний также была продемонстрирована некоторыми исследованиями в отношении метаболического синдрома [Tortorella A. et al., 2007; Scott E.M. et al., 2008] и депрессии [Voinescu B. et al., 2009]. Несмотря на то, что аллель *3111C* гена *Clock*, возможно, представляет собой эволюционную адаптацию, среди лиц – носителей данного аллеля встречаются пациентки с инсомническими расстройствами, что является проявлением дизадаптации, развивающейся при наступлении климактерия и не связанной с хронобиологическими ритмами мелатонина (рисунок 61).

В настоящее время известно, что в процессах адаптации важная роль принадлежит процессам перекисного окисления липидов. Ответ организма на какие-либо изменения основан на его способности активировать мощные системы защиты для поддержания гомеостаза и энантиостаза [Сазонтова Т.Г., 2007]. При физиологическом течении менопаузы, активность свободнорадикальных процессов находится в пределах возрастной нормы, благодаря балансу между продуктами процессов ПОЛ и антиоксидантами. При патологическом течении климактерия отмечается значительная активация процессов липопероксидации, что является результатом, с одной стороны, повышения истинного уровня ПОЛ, а с другой – снижения общей антиоксидантной активности [Звычайный М.А., 2004]. Превалирование прооксидантных факторов над антиоксидантными приводит к развитию в организме окислительного стресса, наличие которого

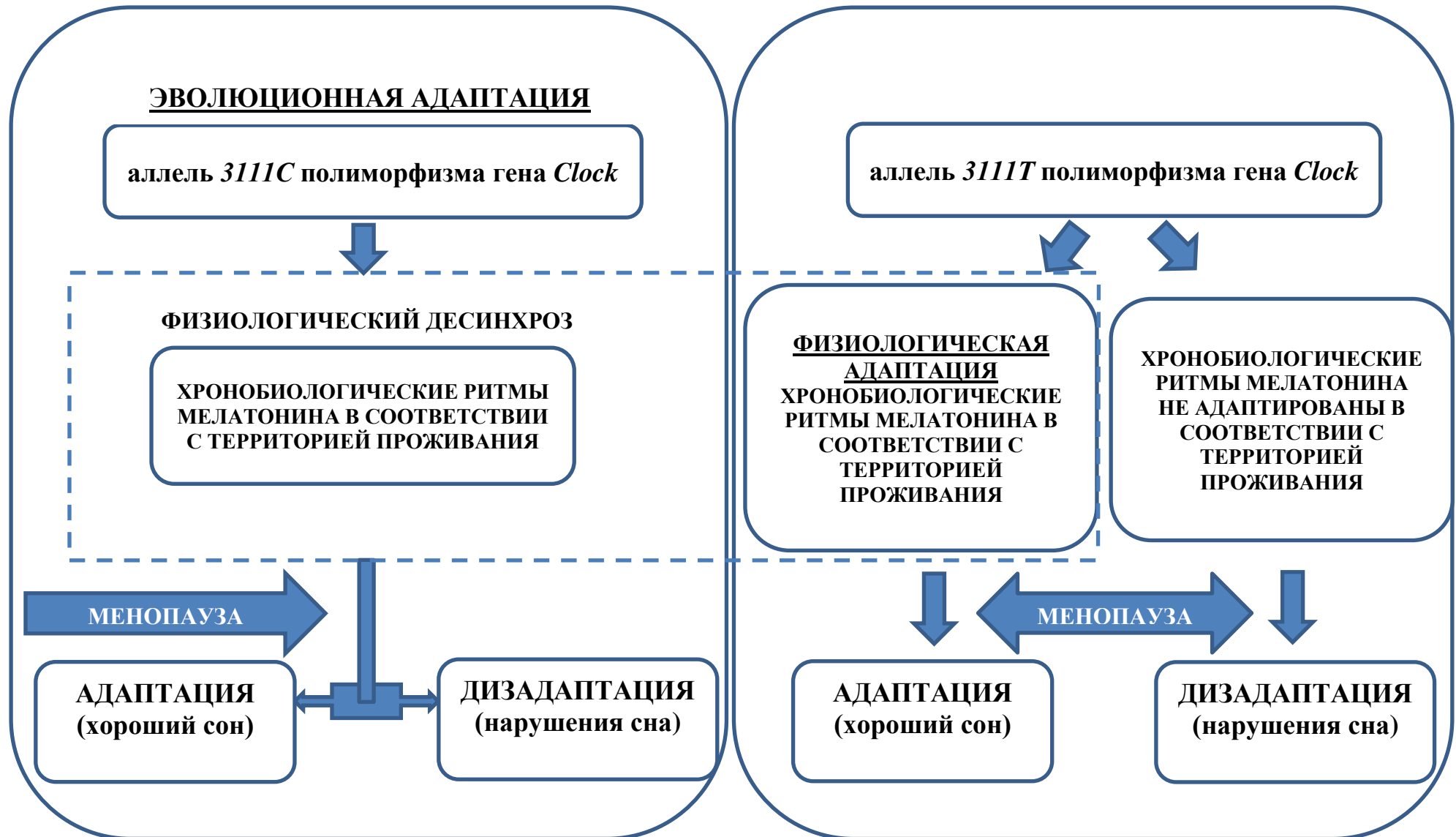


Рисунок 61. Гипотетическая схема о роли полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* в формировании нарушений сна у женщин русской этнической групп

у женщин в период перименопаузы расценивается как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома вследствие его участия в развитии многих патологических процессов, таких как онкология, диабет, метаболический синдром и мн. др.

На 4-ом этапе исследования мы оценили липидный профиль и систему «ПОЛ-АОЗ» при переходе от репродуктивной фазы женщин в климактерий и показали не только изменения липидного профиля, но и развитие окислительного стресса, нарастающего по мере прогрессирования менопаузы и наиболее выраженного у представительниц русского этноса. Следует отметить, что у представительниц бурятской этнической группы в начальной фазе климактерического периода не только отсутствуют изменения липидного профиля, но и не выявлен окислительный стресс, а развивается таковой в постменопаузальном периоде. Несмотря на более низкие значения субстратов и продуктов ПОЛ у женщин-буряток в климактерии по сравнению с репродуктивной фазой, данный вывод стал следствием расчета коэффициента окислительного стресса, являющегося интегральным показателем, отражающим сбалансированность системы «ПОЛ-АОЗ» в организме. Интегральные показатели используются как в клинической практике при анализе патологических состояний, так и для выявления нарушений, вызванных какими-либо факторами. В настоящее время отмечено, что интегральные показатели являются более чувствительными при оценке сбалансированности процессов ПОЛ-АОЗ, чем сравнение отдельных показателей. Таким образом, мы подтвердили полученные ранее результаты исследований, постулирующие о менопаузе как факторе риска развития окислительного стресса [Palmieri B. et al., 2007; Pulvirenti D. et al., 2007; Sanchez-Rodriguez M.A. et al., 2012, Mendoza C.C. et al., 2013]. Более того, наши данные свидетельствуют о больших адаптационных способностях у женщин-буряток в ответ на физиологические изменения при угасании репродуктивной функции, что, возможно, связано с более «плавным» снижением уровня эстрогенов по мере развития климактерия.

Далее мы рассмотрели процессы липопероксидации и систему АОЗ у пациенток с нарушениями сна в разных фазах климактерия. У пациенток русской этнической группы при инсомнии отмечено повышение первичных и промежуточных продуктов ПОЛ, а при инсомнии в сочетании с СОАС – только промежуточных. В постменопаузе по мере более продолжительного воздействия стрессирующих факторов при инсомнии отмечено повышение субстратного обеспечения процессов липопероксидации, первичных и конечных продуктов ПОЛ, а в сочетании инсомнии с СОАС – накопление ТБК-АП. В отношении системы АОЗ достоверных отличий не выявлено. Величина КОС во всех основных группах представительниц русского этноса (от 2,1 до 2,6) свидетельствует о развитии у них окислительного стресса.

Анализ системы ПОЛ-АОЗ у представительниц бурятской этнической группы показал, что в перименопаузе инсомния сопровождается повышением субстратов с сопряженными Дв.Св., первичных и промежуточных продуктов ПОЛ при снижении активности СОД. При сочетании инсомнии и СОАС выявлены аналогичные изменения за исключением повышенного уровня КД-СТ. В постменопаузальном периоде как при инсомнии, так и в сочетании с СОАС выявлено накопление высокотоксичных ТБК-АП. Расчет величины КОС показал более высокие значения (от 2,9 до 3,9) по сравнению с аналогичными показателями у представительниц русской этнической группы.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают теорию E.Reimund (1994) о защитной роли сна, главным образом медленноволнового, от окислительных повреждений. Наиболее чувствителен к окислительному стрессу головной мозг, вследствие высокого содержания в мембранах его клеток полиненасыщенных жирных кислот. Недостаток фазы медленного сна при сомнологической патологии способствует накоплению высокотоксичных продуктов липопероксидации, способствуя развитию нейродегенеративных процессов в ткани мозга.

Инсомния и СОАС часто считаются противоположными клиническими состояниями, особенно в отношении бдительности и сонливости. Гиперактивация

центральной нервной системы, дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, повышенная частота сердечных сокращений могут играть ключевую роль в патофизиологии бессонницы, что вызывает повышенный уровень бдительности в течение ночи и дневное время [Riemann D. et al., 2010]. С другой стороны, частые возбуждения и фрагментарный сон, связанные с СОАС, приводят к чрезмерной дневной сонливости, хотя дневная сонливость не всегда присутствует у пациентов с СОАС [Roure N. et al., 2008]. Несмотря на это, коморбидность СОАС с инсомническими расстройствами встречается достаточно часто - у пациентов с нарушениями дыхания во сне симптомы инсомнии выявляются в 39-58% случаев, а у 29-67% пациентов с бессонницей показатель индекса апноэ-гипопноэ больше 5 [Luyster F.S. et al., 2010]. Согласно нашим результатам у женщин русского этноса частота СОАС при инсомнических расстройствах достигает 37,6% в перименопаузе, возрастая до 48,9% в постменопаузе вследствие более выраженной дислипидемии. У буряток частота СОАС при инсомнии в климактерии достигает в среднем 48,9% и не зависит от фазы климактерического периода, что обусловлено менее выраженными изменениями липидного профиля в данном возрастном периоде. Рассматривая гипоксию, возникающую при СОАС, в качестве стрессора, вызывающего изменения свободнорадикального гомеостаза, мы ожидали выявить у данных пациенток более выраженный окислительный стресс. Однако, у женщин русской этнической группы не было выявлено различий по величине КОС как в перименопаузе, так и в постменопаузе. У пациенток-буряток более выраженный окислительный стресс при коморбидности инсомнии и СОАС обнаружен только в постменопаузе за счет снижения уровня общей АОА сыворотки крови.

Таким образом, результаты анализа системы «ПОЛ-АОЗ» в обследуемых группах показал, что при физиологическом течении климактерия представительницы бурятского этноса более адаптированы при угасании репродуктивной функции, в то время как при развитии патологического состояния у них происходит более выраженный срыв механизмов адаптации. Проведенными ранее исследованиями показано, что представители бурятского

этноса более адаптированы при одних дисрегуляторных расстройствах (сахарный диабет, эссенциальная артериальная гипертензия, беременность высокого перинатального риска) [Бардымова Т.П., 2007; Баирова Т.А., 2009; Колесникова Л.И. и др., 2013; Даренская М.А., 2014] и менее адаптированы при гинекологических заболеваниях эндокринного генеза [Даренская М.А., 2014]. Известно, что в основе резистентности к факторам среды и уязвимости отдельных индивидуумов лежит генетический полиморфизм, модулирующий, в том числе функциональную активность ферментов и содержание ферментативных компонентов системы «ПОЛ-АОЗ», что, в свою очередь, детерминирует адаптивные возможности организма [Ефимцева Э.А., 2009]. По результатам настоящего исследования, у представительниц бурятского этноса вне зависимости от фазы климактерия отмечается более высокая активность одного из ключевых ферментов системы АОЗ – СОД, что согласуется с проведенными ранее научными работами в ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, свидетельствующие об аналогичной активности фермента в подростковом и репродуктивном возрасте у представителей бурятского этноса [Даренская М.А., 2014]. Данный факт, вероятно, обусловлен наличием определенных полиморфизмов генов, кодирующих фермент [Колесникова Л.И. и др., 2013], вследствие чего представительницы бурятского этноса, несмотря на более низкие значения α -токоферола, ретинола и GSH способны лучше адаптироваться в условиях, требующих повышенной активности адаптивной системы, чем в настоящем исследовании является наступление климактерического периода.

В свою очередь, патологический климактерий свидетельствует о процессах дизадаптации в женском организме с развитием окислительного стресса, более выраженного у представительниц бурятского этноса, что, вероятно, обусловлено полученными результатами - у пациенток русской этнической группы нарушения сна ассоциированы с ритмами мелатонина, а у буряток – со снижением уровня гормона. Являясь геропротектором, мелатонин нейтрализует разрушительные последствия окислительных процессов как на уровне самой клетки, так и в клеточном ядре посредством прямого действия на свободные радикалы и

активации ферментативных антиоксидантов [Reiter R.J. et al., 2001; Беленичев И.Ф. и др., 2003; Кветная Т.В. и др., 2004; Rodriguez C. et al., 2004; Anisimov V.N. et al., 2006; Tan D.X. et al., 2007; Tamura H. et al., 2013]. Более того, мелатонин обладает иммуномодулирующей активностью, что особо значимо в связи со снижением иммунологической защиты при старении [Кветная Т.В. и др., 2005; Carrillo-Vico A. et al., 2013]. Вследствие участия в регуляции тимуса и щитовидной железы, мелатонин способен повышать активность Т-клеток и фагоцитов, контролируя канцерогенез [Rodriguez C. et al., 2013]. В настоящее время показано, что низкое содержание мелатонина ассоциировано с развитием органической патологии [Комаров Ф.И. и др., 2004; Grant S.G. et al., 2009; Videnovic A. et al., 2014; Kozak H.H. et al., 2016; Зуев В.А. и др., 2017], в связи с чем, появление инсомнических расстройств в климактерии у представительниц бурятского этноса представляется началом общего дизадаптационного процесса.

С помощью корреляционного и кластерного анализов мы обнаружили в группах с сомнологической патологией потерю большого количества функциональных взаимосвязей, характерных для контрольных групп и увеличение количества новых корреляционных связей за счет активации системы АОЗ. Так, в перименопаузальной группе женщин русского этноса выявлено большое количество логичных взаимосвязей положительного характера между показателями липидного профиля, процессов липопероксидации, системы АОЗ, что свидетельствует о физиологичности липидного обмена, этапности процессов ПОЛ и синергичной работе α -токоферола, ретинола, глутатиона и СОД. Более того, отрицательная корреляция между ОХС и утренним мелатонином свидетельствует о важной роли гормона в регуляции липидного обмена, а тесная взаимосвязь между уровнем общей АОА сыворотки крови и антиатерогенной фракцией холестерина, вероятно, обусловлена антиоксидантными свойствами ХСЛПВП. При инсомнии в ответ на интенсификацию липоперекисных процессов активизируется система АОЗ, о чем свидетельствует появление функциональных взаимосвязей отрицательного характера между уровнем общей АОА сыворотки крови и атерогенной фракцией холестерина и продуктами ПОЛ. Однако большое

количество положительных корреляций между продуктами ПОЛ и отдельными компонентами системы АОЗ свидетельствуют о развитии дисбаланса в системе «ПОЛ-АОЗ». Разбалансировка в работе системы «ПОЛ-АОЗ» отмечается и при коморбидности инсомнии с СОАС, о чем свидетельствуют положительные корреляции общей АОА сыворотки крови с субстратами и продуктами ПОЛ. Следует отметить активацию системы глутатиона на этапах инициирования процессов липопероксидации и синергизм между α -токоферолом, ретинолом и GSH, вследствие чего первичные и конечные продукты ПОЛ не накапливаются, тем самым не происходит «утяжеления» окислительного стресса при СОАС.

По мере прогрессирования климактерия происходит перестройка функциональных взаимосвязей. Так, наравне с сохранением корреляций, выявленных в перименопаузальном периоде и свидетельствующих о физиологичной работе липидного обмена и системы «ПОЛ-АОЗ», происходит изменение направленности взаимосвязи между ретинолом и СОД, обусловленной, вероятно, возрастным снижением активности фермента. Наравне с большим вкладом ХСЛПВП в уровень общей АОА сыворотки крови, что было выявлено также в перименопаузе, в данной фазе климактерия большое влияние оказывает глутатионовая система. При инсомнии, несмотря на сохранение большого количества взаимосвязей, характерных для контроля, очевидна перестройка метаболической системы, следствием чего является появление новых корреляций, свидетельствующих об активации ферментативного звена, нехватки содержания α -токоферола и ХСЛПВП при данной патологии. В следствие инактивации токсичных продуктов ПОЛ на промежуточной стадии глутатионом, на этапах образования конечных продуктов его становится недостаточно. При сочетании инсомнии с СОАС высокий уровень ТБК-АП обусловлен повышением содержания ХСЛПОНП и ТГ. Несмотря на активацию работы α -токоферола и ретинола на конечных этапах процессов ПОЛ, их уровня явно недостаточно для обезвреживания высокотоксичных продуктов.

У представительниц бурятского этноса контрольной группы в перименопаузе выявлено большое количество функциональных взаимосвязей,

аналогичных в группе русских женщин. Наравне с этим, показаны корреляции, подтверждающие работу компонентов системы АОЗ на определенных этапах процессов ПОЛ. Так, СОД активируется на этапах инициирования, синергизм α -токоферола и ретинола – на начальных и промежуточных стадиях, а GSH, мелатонин и антиатерогенная фракция холестерина – на конечном этапе. Несмотря на сохранение работы СОД, α -токоферола и ретинола в инактивации токсичных продуктов ПОЛ при инсомнии в данном возрастном периоде, снижение активности СОД способствует накоплению первичных и промежуточных продуктов, однако снижение α -токоферола может быть следствием его повышенного расхода на конечном этапе ПОЛ. Если при инсомнии накопление продуктов ПОЛ происходит за счет нехватки и недостаточной активности антиоксидантов, то при сочетании инсомнии с СОАС происходит разбалансировка в системе «ПОЛ-АОЗ», о чем свидетельствуют корреляции обратной направленности СОД с субстратами и продуктами ПОЛ. Несмотря на накопление первичных продуктов ПОЛ, содержание ТБК-АП у данных пациенток находится на контрольном уровне за счет антиоксидантного действия ХСЛПВП.

В постменопаузальном периоде наряду с сохранением части функциональных взаимосвязей, характерных для перименопаузы, отмечено положительное влияние глутатиона на липидный обмен, большой вклад ферментативного звена в уровень общей АОА сыворотки крови, а также влияние мелатонина на уровень α -токоферола и ретинола. При инсомнии отмечается дисбаланс в работе системы «ПОЛ-АОЗ», о чем свидетельствуют нехарактерные для контроля корреляции между показателями липидного спектра и системы АОЗ. Более того, уровень ТБК-АП зависит от уровня первичных и промежуточных продуктов ПОЛ и, несмотря на контрольные значения данных продуктов, а также высокое содержание глутатиона, происходит накопление высокотоксичных ТБК-АП. В свою очередь, при коморбидности инсомнии и СОАС накопление ТБК-АП происходит вследствие недостаточности ретинола, α -токоферола и ХСЛПВП, о чем свидетельствуют соответствующие корреляции. При данной патологии также

отмечается стойкое нарушение в работе системы АОЗ, о чем свидетельствуют нехарактерные корреляции между показателями липидного спектра и компонентами системы АОЗ.

Таким образом, возникновение дополнительных функциональных взаимосвязей у представительниц, как русского, так и бурятского этноса с нарушениями сна связано с формированием новой структуры взаимоотношений в результате влияния неблагоприятных факторов, что свидетельствует о поиске адекватных режимов регуляции, направленных на сохранение гомеостаза в изменившихся условиях.

С целью поиска наиболее информативных показателей метаболической системы при нарушениях сна мы использовали многофакторный дискриминантный анализ, результаты которого показали, что у представительниц русской этнической группы в перименопаузе с инсомнией таковыми являются мелатонин 06.00-07.00, мелатонин 18.00-19.00, мелатонин 23.00-00.00, КД-СТ, GSSG; с инсомнией и СОАС - мелатонин 06.00-07.00, мелатонин 12.00-13.00, мелатонин 23.00-00.00, субстраты с Дв.Св., ОХС; в постменопаузе с инсомнией - ДК, α -токоферол, общая АОА, ТБК-АП, GSH; с инсомнией и СОАС - общая АОА, α -токоферол, субстраты с Дв.Св.. У представительниц бурятской этнической группы с нарушениями сна выявлены следующие информативные показатели: в перименопаузе с инсомнией - мелатонин 18.00-19.00, мелатонин 23.00-00.00, СОД, ДК, ТБК-АП, ХСЛПОНП; с инсомнией и СОАС - мелатонин 06.00-07.00, мелатонин 12.00-13.00, СОД, GSSG; в постменопаузе с инсомнией - мелатонин 23.00-00.00, GSH, КД-СТ, GSSG, ХСЛПНП; с инсомнией и СОАС - мелатонин 12.00-13.00, ретинол, GSH, ХСЛПВП, ХСЛПОНП. Эти данные позволили нам составить уравнения линейных классификационных функций, использование которых возможно в диагностических целях.

Благодаря пересчету информативности каждого признака в процентном соотношении, нам удалось выявить гормонально-метаболические показатели, которым принадлежит ведущая роль при разделении контрольных и основных групп. У русских пациенток в перименопаузе с инсомнией таковыми являются

мелатонин 06.00-07.00, КД-СТ и GSSG; с инсомнией и СОАС – мелатонин 06.00-07.00 и мелатонин 12.00-13.00; в постменопаузе с инсомнией – ДК; с инсомнией и СОАС - общая АОА, α -токоферол и субстраты с Дв.Св. оказывают одинаковое влияние. У пациенток бурятского этноса в перименопаузе как при инсомнии, так и при сочетании инсомнии с СОАС ведущая роль принадлежит СОД, а при инсомнии - и мелатонину 18.00-19.00. В постменопаузе вклад ферментативного звена исчезает, и при инсомнии наибольшее влияние оказывает глутатионовая система и мелатонин 23.00-00.00, а при инсомнии с СОАС – мелатонин 12.00-13.00 и ретинол. Таким образом, превалирование влияния показателей системы АОЗ над показателями процессов липопероксидации у женщин обеих этнических групп с сомнологической патологией свидетельствует о большом напряжении в системе АОЗ в ответ на увеличение уровня продуктов липопероксидации при нарушениях сна.

Учитывая последствия нарушений сна и их коморбидность с такими патологическими состояниями как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, онкология, нарушения углеводного обмена, поиск эффективных методов лечения сомнологической патологии представляется чрезвычайно актуальным с целью повышения качества жизни женщин. Взяв за основу одну из наиболее известных базовых моделей патогенеза инсомнии – модель «3-х П», по которой в развитии инсомнии участвуют три группы факторов – предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие [Spielman A., 1987] и используя результаты настоящего исследования, была составлена концептуальная схема изменения метаболических показателей при нарушениях сна у женщин с возрастным дефицитом эстрогенов в зависимости от этнической принадлежности (рисунок 62). Согласно данной схеме, у женщин русской этнической группы предрасполагающим фактором является носительство *3111T* аллеля полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock*, однако у представительниц бурятской этнической группы данный фактор требует дальнейшего изучения. Провоцирующим фактором является наступление климактерия - одного из критических периодов в жизни женщины вследствие возрастных гормонально-

метаболических изменений и представляющий собой стресс для женского организма. В качестве поддерживающего фактора выступает окислительный стресс, играющий важную роль в развитии и поддержании воспалительных и деструктивных процессов в организме, усиливая тяжесть проявления климактерического синдрома.

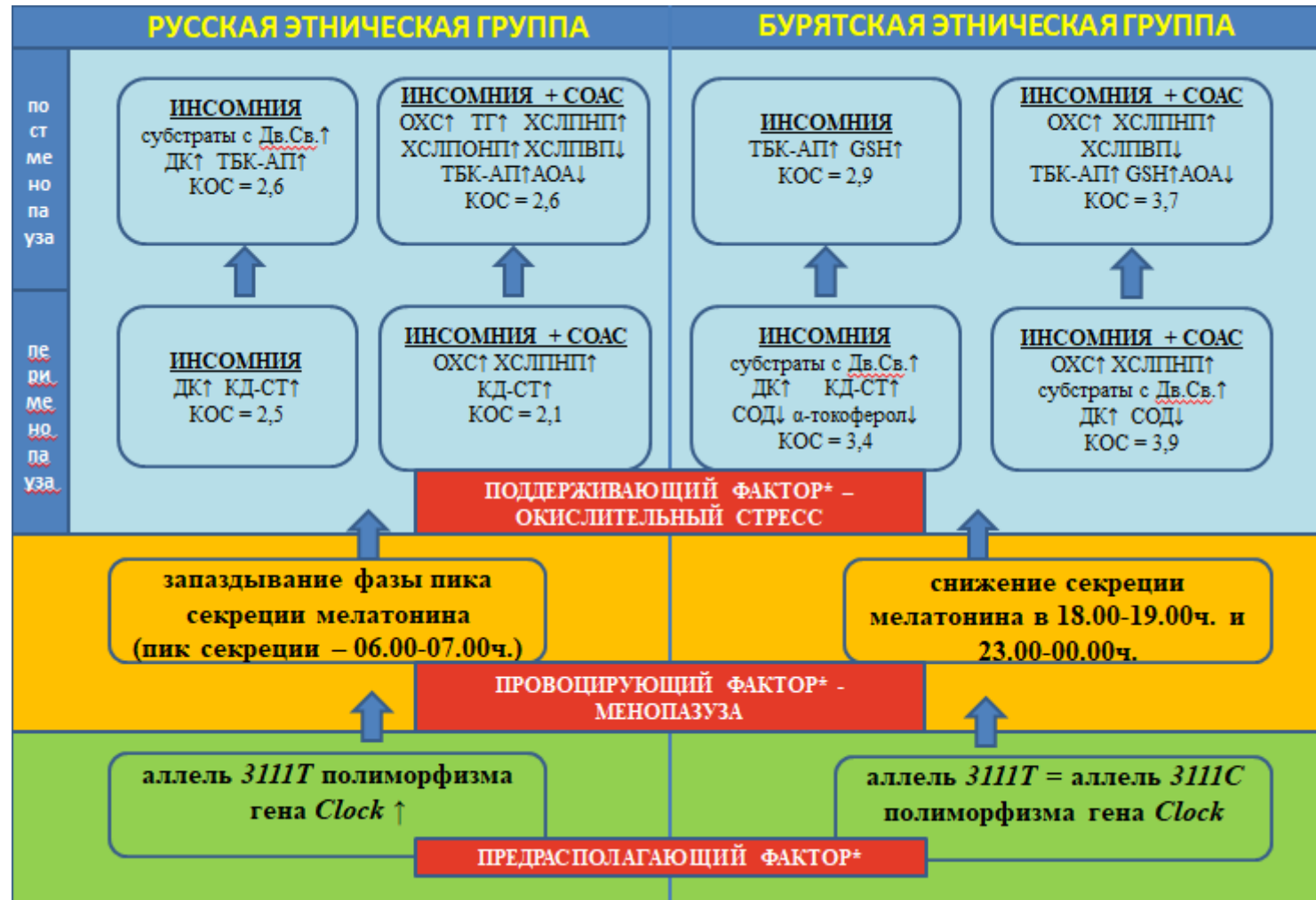


Рисунок 62. Концептуальная схема изменения метаболических показателей при нарушениях сна у женщин климактерического периода в зависимости от этнической принадлежности (с использованием литературных* и собственных данных)

ВЫВОДЫ

1. Частота нарушений сна составила у женщин русской этнической группы в перименопаузе - 61,2%, в постменопаузе – 65,5%; у женщин бурятского этноса в перименопаузе - 63,5%, в постменопаузе – 72,9%. В структуре нарушений сна у женщин русского этноса в перименопаузе преобладают трудности засыпания (69,4%) и трудности утренних пробуждений (63,5%), в постменопаузе - частые ночные пробуждения (83,5%) и СОАС (48,9%). У женщин бурятского этноса структура нарушений сна не зависит от фазы климактерия с наиболее часто встречающейся жалобой в виде частых ночных пробуждений (в перименопаузе – 69,5%, в постменопаузе – 76,9%).
2. У женщин русской этнической группы, не имеющих нарушений сна в постменопаузе уровни мелатонина в дневные, вечерние и ночные часы ниже в 1,94 раза, в 3,22 раза и в 1,54 раза соответственно, а в ранние утренние часы выше в 1,43 раза по сравнению с перименопаузальным периодом. У представительниц бурятского этноса отсутствуют статистически значимые различия по уровням мелатонина между фазами климактерия.
3. Нарушения сна у женщин русской этнической группы в перименопаузе ассоциированы со снижением уровня мелатонина в дневные, вечерние и ночные часы в 1,58 раза, 1,96 раза и 1,54 раза соответственно и повышением в ранние утренние часы в 2,09 раза. У женщин-буряток с нарушениями сна в перименопаузе содержание мелатонина ниже в вечерние и ночные часы в 1,97 раза и 1,71 раза соответственно; в постменопаузе - ниже в дневные, вечерние и ночные часы в 2,41 раза, 1,48 раза и 1,87 раза соответственно по сравнению с соответствующими контрольными группами.
4. Частота встречаемости генотипов *3111T/C* полиморфизма гена *Clock* между русской и бурятской популяциями отличается: *TT* – 51,4%, *TC* – 36,4%, *CC* – 12,2% и *TT* – 69,3%, *TC* – 22,8%, *CC* – 7,9% соответственно. Аллель с измененной последовательностью *3111C* в выборке русских встречается чаще, чем в выборке бурят – 30,4% против 19,3%.

5. Инсомния при носительстве генотипа *3111T/T* полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* у женщин русской этнической группы сопровождается повышенным уровнем мелатонина в утренние часы в 2,30 раза и пониженным в ночные часы в 1,95 раза; у женщин-буряток - пониженным уровнем мелатонина в дневные, вечерние и ночные часы в 1,68 раза, в 1,80 раза и в 2,13 раза соответственно по сравнению с контрольными группами.
6. Ассоциация полиморфизма *3111T/C* гена *Clock* с хронобиологическими ритмами мелатонина обнаружена только у представительниц русской этнической группы: при инсомнии у носителей генотипа *3111T/T* по сравнению с носителями минорного *3111C*-аллеля выше уровень мелатонина в ранние утренние часы в 1,40 раза.
7. Переход от репродуктивной фазы в климактерий сопровождается у женщин русской этнической группы повышением уровней ТГ в 1,9 раза, ХСЛПОНП в 2,1 раза, субстратов с сопряженными Дв.Св. в 1,27 раза, ТБК-АП в 1,25 раза, GSSG в 1,33 раза при снижении уровней КД-СТ в 1,85 раза и ретинола в 1,32 раза в перименопаузе с последующим повышением уровней ОХС в 1,22 раза, ХСЛПНП в 1,40 раза, КД-СТ в 2 раза и снижении ТБК-АП в 1,28 раза, α -токоферола в 1,37 раза, ретинола в 1,14 раза и GSSG в 1,16 раза в постменопаузе.
8. У представительниц бурятского этноса в перименопаузе по сравнению с репродуктивной фазой отмечено снижение уровней субстратов с сопряженными Дв.Св. в 1,66 раза, ДК в 2,41 раза, КД-СТ в 1,53 раза, α -токоферола в 1,64 раза и ретинола в 1,20 раза с последующим повышением уровней ОХС в 1,21 раза, ХСЛПНП в 1,26 раза, субстратов с сопряженными Дв.Св. в 1,31 раза, ДК в 1,53 раза, КД-СТ в 1,32 раза в постменопаузе.
9. Межэтнические различия функционального состояния системы «ПОЛ-АОЗ» при развитии климактерия обусловлены в перименопаузе более высоким уровнем ДК в 1,26 раза, ТБК-АП в 1,93 раза, GSH в 1,33 раза и ретинола в 1,59 раза при более низкой активности СОД в 1,11 раза, а в постменопаузе – более высоким уровнем GSH в 1,2 раза и ретинола в 1,31 раза при пониженной активности СОД в 1,10 раза у женщин русского этноса по сравнению с бурятками.

10. Инсомния в сочетании с СОАС сопровождается развитием дислиппротеидемии, обусловленной у пациенток русского этноса в перименопаузе повышением уровней ОХС в 1,19 раза, ХСЛПНП в 1,37 раза, значения КА в 1,41 раза, в постменопаузе - повышением уровней ОХС в 1,19 раза, ТГ в 1,46 раза, ХСЛПНП в 1,30 раза, ХСЛПОНП в 1,35 раза, значения КА выше в 1,54 раза при снижении уровня ХСЛПВП в 1,27 раза; у буряток в перименопаузе - повышением уровней ОХС в 1,21 раза, ХСЛПНП в 1,19 раза, в постменопаузе - повышением уровней ОХС в 1,22 раза, ХСЛПНП в 1,30 раза, значения КА в 1,55 раза и снижением уровня ХСЛПВП в 1,20 раза.

11. Формирование окислительного стресса при нарушениях сна обусловлено у пациенток русской этнической группы в перименопаузе с инсомнией - повышением уровня ДК в 1,25 раза, КД-СТ в 2,27 раза; с инсомнией+СОАС - повышением уровня КД-СТ в 1,96 раза; в постменопаузе с инсомнией - повышением уровней субстратов с сопряженными Дв.Св. в 1,31 раза, ДК в 1,42 раза, ТБК-АП в 1,21 раза; с инсомнией+СОАС - повышением уровня ТБК-АП в 1,27 раза при снижении общей АОА сыворотки крови в 1,25 раза.

12. У пациенток бурятского этноса в перименопаузе с инсомнией выше уровни субстратов ПОЛ в 1,31 раза, ДК в 1,37 раза, КД-СТ в 1,32 раза, ниже уровень α -токоферола в 1,24 раза и активность СОД на 9%; с инсомнией+СОАС - выше уровни субстратов ПОЛ в 1,36 раза, ДК в 1,63 раза, ниже активность СОД на 9%; в постменопаузе с инсомнией - выше уровни ТБК-АП в 1,51 раза, GSH в 1,18 раза; с инсомнией+СОАС - выше уровни ТБК-АП в 1,28 раза, GSH в 1,17 раза и ниже общая АОА сыворотки крови в 1,26 раза относительно контрольных значений.

13. В группах пациенток с нарушениями сна обеих этнических групп установлена потеря большого количества функциональных взаимосвязей между показателями липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонином, характерных для контрольных групп и увеличение количества новых корреляционных связей за счет активации системы АОЗ.

14. Наиболее информативными показателями метаболической системы при нарушениях сна являются:

- у пациенток русского этноса в перименопаузе с инсомнией - мелатонин 06.00-07.00, мелатонин 18.00-19.00, мелатонин 23.00-00.00, КД-СТ, GSSG; с инсомнией+СОАС - мелатонин 06.00-07.00, мелатонин 12.00-13.00, мелатонин 23.00-00.00, субстраты с Дв.Св., ОХС; в постменопаузе с инсомнией - ДК, α -токоферол, общая АОА, ТБК-АП, GSH; с инсомнией+СОАС - общая АОА, α -токоферол, субстраты с Дв.Св.;

- у пациенток – буряток в перименопаузе с инсомнией - мелатонин 18.00-19.00, мелатонин 23.00-00.00, СОД, ДК, ТБК-АП, ХСЛПОНП; с инсомнией+СОАС - мелатонин 06.00-07.00, мелатонин 12.00-13.00, СОД, GSSG; в постменопаузе с инсомнией - мелатонин 23.00-00.00, GSH, КД-СТ, GSSG, ХСЛПНП; с инсомнией+СОАС - мелатонин 12.00-13.00, ретинол, GSH, ХСЛПВП, ХСЛПОНП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОА - антиокислительная активность
АОЗ - антиоксидантная защита
Дв.Св. - двойные связи
ДК - диеновые конъюгаты
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ - индекс массы тела
КА - коэффициент атерогенности
КВ - каноническая величина
КД-СТ - кетодиены и сопряженные триены
КОС - коэффициент окислительного стресса
КС – климактерический синдром
ЛГ - лютеинизирующий гормон
ЛКФ - линейная классификационная функция
МДА- малоновый диальдегид
ММИ - модифицированный менопаузальный индекс
мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота
ОХС - общий холестерол
ПОЛ - перекисное окисление липидов
ПСГ – полисомнографическое исследование
СОАС - синдром обструктивного апноэ сна
СОД - супероксиддисмутаза
СХЯ - супрахиазматические ядра гипоталамуса
ТБК-АП – активные продукты тиобарбитуровой кислоты
ТГ - триглицерол
ТБК - тиобарбитуровая кислота
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
ФБС - фаза быстрого сна
ФМС - фаза медленного сна

ХСЛПВП - холестерол липопротеидов высокой плотности

ХСЛПНП - холестерол липопротеидов низкой плотности

ХСЛПОНП - холестерол липопротеидов очень низкой плотности

ЭЭГ - электроэнцефалограмма

GSH - глутатион восстановленный

GSSG - глутатион окисленный

H₂O₂ - перекись водорода

H-L-H - спираль-петля-спираль (от англ. helix-loop-helix)

PAS-домен – домен PAS (от англ. Period ARNT Singleminded)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абусуева, З.А. Молекулярно-генетические и метаболические нарушения при заболеваниях, ассоциированных с постменопаузой. Стратегия и тактика лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Абусуева Зухра Абусуевна. – М., 2006. – 48 с.
2. Актуальные проблемы этноса в медицине / С.Л. Аврусин, В.Г. Часнык, Т.Е. Бурцева [и др.] // Экология человека. – 2010. – № 12. – С. 43–49.
3. Александрова, Е.М. Особенности системы "мать-плацента-плод" при физиологической беременности в зависимости от этнической принадлежности женщин : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.03.01 / Александрова Екатерина Михайловна. – Ростов-на-Дону, 2014. – 24 с.
4. Анисимов, В.Н. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин / В.Н. Анисимов, И.А. Виноградова. – СПб., 2008. – 180 с.
5. Анисимов, В.Н. Эпифиз и продукция мелатонина / В.Н. Анисимов // Мелатонин в норме и патологии. Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова. – М. : ИД Медпрактика-М, 2004. – С.7–19.
6. Антропова, О.Е. Возрастные особенности секреции мелатонина у женщин с климактерическим синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.52 / Антропова Ольга Евгеньевна. – СПб., 2008. – 24 с.
7. Арутюнян, А.В. Механизмы свободнорадикального окисления и его роль в старении / А.В. Арутюнян, Л.С. Козина // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22. – №1. – С. 104-116.
8. Баирова, Т.А. Молекулярно-генетические маркеры и клинико-эпидемиологические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков разных популяций, проживающих в республике Бурятия : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16, 14.00.09 / Баирова Татьяна Ананьевна. – Иркутск, 2009. – 48 с.

9. Барденштейн, Л.М. Нейромедиаторы и депрессия / Л.М. Барденштейн // Российский психиатрический журнал. – 2004. – № 2. – С. 137–143.
10. Бардымова, Т.П. Этнические аспекты сахарного диабета у народов Прибайкалья : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.03 / Бардымова Татьяна Прокопьевна. – Москва, 2007. – 37 с.
11. Беляева, Е.В. Закономерности формирования артериальной гипертензии у детей с патологией почек, вклад молекулярно-генетических маркеров : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.03.03 / Беляева Елена Владимировна. – Иркутск, 2013. – 29 с.
12. Бойко, Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко. – Екатеринбург : УрО РАН, 2005. – 210 с.
13. Бондаренко, Л.А. Значение взаимодействия факторов внутренней и внешней среды в регуляции функциональной активности пинеальной железы : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 14.01.14. / Бондаренко Киев, 2003. – 36 с.
14. Бочков, Н.П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; под ред. Н. П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 592 с.
15. Бузунов, Р.В. Сердечно-сосудистые осложнения синдрома обструктивного апноэ сна / Р.В. Бузунов, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова // Сомнология и медицина сна: нац. рук. памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина: под ред. М.Г. Полуэктова. – М. : Медфорум, 2016. – С. 559–571.
16. Вейн, А.М. Диагностика расстройств дыхания во сне // Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн, Т.С. Елигулашвили, М.Г. Полуэктов. – М.: Эйдос Медиа, 2002. – С. 127–138.
17. Вейн, А.М. Сон человека. Физиология и патология / А.М. Вейн. – М. : Медицина, 2000. – 272 с.

18. Величковский, Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды / Б.Т. Величковский // Вестник РАМН. – 2001. – № 6. – С. 45–52.
19. Виноградова, С.В. Этнические проблемы здоровья и болезни как предмет исследований в социологии медицины : дис. ... канд. соц. наук : 14.00.52 / Виноградова Светлана Витальевна. – Волгоград, 2007. – 163 с.
20. Влияние иммуногенетических факторов на развитие ревматоидного артрита в башкирской популяции / А.Л. Бурмистрова, И.В. Девальд, В.А. Черешнев [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 4. – С. 27–29.
21. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – № 1. – С. 118–122.
22. Гилева, В.В. Механизмы формирования полиморбидности у женщин пожилого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.53 / Гилева Валерия Васильевна. – СПб., 2009. – 25 с.
23. Гиреев, Т.Г. Анализ заболеваемости туберкулезом в основных этнических группах республики Дагестан / Т.Г. Гиреев // Российский научный журнал. – 2013. – № 1. – С. 293–297.
24. Голенков, А.В. Нарушения сна и психическая патология / А.В. Голенков // Сомнология и медицина сна: нац. рук. памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина: под ред. М.Г. Полуэктова. – М. : Медфорум, 2016. – С.508–523.
25. Голенков, А.В. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса) / А.В. Голенков, М.Г. Полуэктов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 6. – С. 64–67.

26. Гончарова, Н.Д. Пептидная коррекция возрастных нарушений функций эпифиза у обезьян / Н.Д. Гончарова, А.А. Венгерин, А.В. Шмалый // Успехи геронтологии. – 2003. – № 12. – С. 121–127.
27. Гребенников, И.Н. Липопротеины высокой плотности: не только обратный транспорт холестерина / И.Н. Гребенников, В.А. Куликов // Вестник ВГМУ. – 2011. – Т. 10. – № 2. – С. 12–19.
28. Гумилев, Л.Н. Этногенез и биосфера Земли / Л.Н. Гумилев. – М. : Институт научной информации, Люберцы, 1994. – 494 с.
29. Данусевич, И.Н. Основные маркеры дизрегуляции иммунной, эндокринной систем и свободнорадикального окисления липидов у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим воспалением эндометрия : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.03.00 / Данусевич Ирина Николаевна. – Иркутск, 2014. – 38 с.
30. Даренская, М.А. Адаптивные и дизадаптивные реакции организма при дизрегуляторных состояниях у представительниц различных этнических групп Восточной Сибири : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 14.03.03 / Даренская Марина Александровна. – Иркутск, 2014. – 47 с.
31. Даржаев, З.Ю. Женское бесплодие в основных этнических группах населения республики Бурятия: эпидемиология и клинико-патогенетические варианты : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Даржаев Зорикто Юрьевич. – Иркутск, 2017. – 47 с.
32. Дедов, И.И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И.И. Дедов, С.Ю. Калинин. – М. : Практическая медицина, 2006. – 240 с.
33. Денисов, Л.Н. Роль витаминов-антиоксидантов и селена в процессах свободнорадикального окисления и их значение в ревматологии / Л.Н. Денисов, Л.С. Лобарева // Междунар. мед. журн. – 1998. – № 5. – С. 449–453.
34. Дильман, В.М. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину) / В.М. Дильман. – М. : Изд-во «Знание», 1982. – 208 с.
35. Докин, В.Н. Основы теории вероятностей и математической

статистики в медико-биологических исследованиях. Учебное пособие / В.Н. Докин, И.М. Михалевич. – Иркутск, 2013. – 79 с.

36. Ельчанинов, Д.В. Атерогенные нарушения у женщин с климактерическим синдромом в ранний период постменопаузы и их динамика на фоне лечения фитогормонами / Д.В. Ельчанинов, Л.В. Аккер // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – URL: [www. Science-education.ru/100-5237](http://www.Science-education.ru/100-5237).

37. Ефимцева, Э.А. Генетическая регуляция активности антиоксидантных ферментов. Генетически обусловленный дефицит ферментов антиокислительной защиты / Э.А. Ефимцева, Т.И. Челпанова // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 129. – № 5. – С. 440–453.

38. Звычайный, М.А. Преждевременное старение женского организма при дефиците половых стероидов – патогенез, терапия и профилактика : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Звычайный Максим Александрович. – Челябинск, 2004. – 47 с.

39. Иванов, С.В. Менопауза – ключевой аспект старения: роль эпифиза / С.В. Иванов // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20. – № 4. – С. 19–24.

40. Изменения процессов перекисного окисления липидов и системы антиокислительной защиты у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова Л.И., В.А. Петрова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 3. – С. 24–27.

41. Ингибирование мелатонином окисления липопротеинов низкой плотности / Н. К. Зенков, М. И. Душкин, Е. Б. Меньщикова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – №10. – С. 399–402.

42. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы / Я.И. Левин, Г.В. Ковров, М.Г. Полуэктов [и др.]; под ред. Я.И. Левина. – М. : Медпрактика-М, 2005. – 116 с.

43. Интегральный показатель оценки окислительного стресса в крови человека / Л.И. Колесникова, Н.В. Семёнова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157. – № 6. – С. 680–683.
44. Каладзе, Н.Н. Итоги и перспективы физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина / Н.Н. Каладзе, Е.М. Соболева, Н.Н. Скоромная // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2. – С. 156–166.
45. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 896 с.
46. Кветная, Т.В. Мелатонин – нейроиммунноэндокринный маркер возрастной патологии / Т.В. Кветная, И.В. Князькин, И.М. Кветной. – СПб. : Изд-во ДЕАН, 2005. – 144 с.
47. Кветная, Т.В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии / Т.В. Кветная, И.В. Князькин. – СПб.: ВмедА, 2003. – 93 с.
48. Ковальзон, В.М. Мелатонин – без чудес / В.М. Ковальзон // Природа. – 2004. – № 2. – С. 12-19.
49. Ковальзон, В.М. Мелатонин и сон / Ковальзон В.М., Вейн А.М. // Мелатонин в норме и патологии. Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова. – М. : ИД Медпрактика-М, 2004. – С. 182–197.
50. Ковальзон, В.М. Цикл бодрствование-сон и биоритмы человека при различных режимах чередования светлого и темного периода суток / В.М. Ковальзон, В.Б. Дорохов // Здоровье и образование в XXI в. – 2013. – Т. 15. – № 1–4. – С. 151–162.
51. Ковров, Г.В. Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения при первичных нарушениях сна у пациентов старше 55 лет / Г.В. Ковров, М.В. Агальцов, З.Н. Сукмарова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8. – № 2. – С. 24–30.

52. Колесникова, Л.И. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин / Л.И. Колесникова, Е.В. Осипова, Л.А. Гребенкина. – Новосибирск: Наука, 2011. – 116 с.
53. Колесникова, Л.И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.01 / Колесникова Любовь Ильинична. – Иркутск, 1993. – 39 с.
54. Колесникова, Л.И. Этногенетические маркеры антиоксидантной системы (Обзор литературы) / Л.И. Колесникова, Т.А. Баирова, О.А. Первушина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 166–171.
55. Кольтовер, В.К. Свободнорадикальная теория старения: исторический очерк / В.К. Кольтовер // Успехи геронтологии. – 2000. – № 4. – С. 33–40.
56. Комаров, Ф.И. Дизрегуляционная хронопатобиология / Ф.И. Комаров, Ю.А. Романов, Л.Г. Хетагурова // Дизрегуляционная патология. Под ред. Г.Н. Крыжановского. – М. : Медицина, 2002. – С. 157–175.
57. Корнакова, Н.В. Функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин с эндокринным бесплодием : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.03.00 / Корнакова Наталья Викторовна. – Иркутск, 2008. – 21с.
58. Кулинский, В.И. Общая гормонология. Определение, значение, свойства и механизмы действия гормонов / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко. – Иркутск: ИГМУ, 2005. – 144 с.
59. Кулинский, В.И. Система глутатиона. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55. – № 3. – С. 255–277.
60. Курашова, Н.А. Закономерности изменения компонентов системы глутатиона, ассоциированных с полиморфизмами генов биотрансформации, при окислительном стрессе у мужчин разных этнических групп с бесплодием : автореф. дис. ... докт. биол. наук : 14.03.03 / Курашова Надежда Александровна. – Иркутск, 2017. – 42 с.

61. Курбатова, И.В. Роль вариантов генов циркадных ритмов CLOCK и BMAL1 в изменении биохимических показателей при развитии эссенциальной артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца : дис. ... канд. биол. наук : 03.01.04 / Курбатова Ирина Валерьевна. – Петрозаводск, 2013. – 198 с.
62. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.
63. Лапач, С.М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.М. Лапач, А.В. Чубенко, П.М. Бабич. – Киев : Морион. – 2000. – 320 с.
64. Ларёва, Н.В. Расстройства депрессивного спектра у женщин в постменопаузе / Н.В. Ларёва, А.В. Говорин, Е.В. Лузина // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т.5. – № 4. – С. 31–39.
65. Левин, Я.И. Инсомния и ее лечение / Я.И. Левин, Г.В. Ковров // Качество жизни. Медицина. – 2004. – Т. 4. – № 7. – С. 54.
66. Левин, Я.И. Современная сомнология и инсомния / Я.И. Левин // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 2. – С. 34–41.
67. Литвин, А.Ю. Обструктивное апноэ сна и метаболический синдром / А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова, Р.А. Галяви // Доктор.Ру. – 2007. – № 4 (35). – С. 5–9.
68. Мадаева, И.М. Нарушения сна в клинике внутренних болезней / И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова // Acta Biomedica Scientifica. – 2003. – № 2. – С. 14–17.
69. Мадаева, И.М. Формирование адаптивных и дизадаптивных реакций метаболической системы при обструктивных нарушениях дыхания во время сна : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16 / Мадаева Ирина Михайловна. – Иркутск, 2009. – 42 с.
70. Мальцева, Л.И. Клиническое значение мелатонина в развитии климактерического синдрома / Л.И. Мальцева, Е.А. Гафарова // Климактерий. – 2011. – № 2. – С. 69–70.

71. Мальцева, Л.И. Роль мелатонина в развитии климактерического синдрома у женщин и возможности применения мелатонина в лечении симптомов патологического климакса / Л.И. Мальцева, Е.А. Гафарова // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 266–269.

72. Манчук, В.Т. Состояние здоровья коренных и малочисленных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока, особенности формирования патологии / В.Т. Манчук, Л.А. Надточий. – Красноярск : НИИ Медицинских проблем Севера СО РАМН, 2012. – 338 с.

73. Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова. – М. : ИД Медпрактика – М, 2004. – 308 с.

74. Мелатонин в терапии нарушений сна при возрастном эстрогендефицитном состоянии / И.М. Мадаева, И.Н. Данусевич, Р.М. Жамбалова, Л.И. Колесникова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 5. – С.81–84.

75. Мелатонин как молекулярный маркер возрастной патологии / В.А. Зуев, Н.И. Трифонов, Н.С. Линькова, Т.В. Кветная // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 130. – № 1. – С. 62–69.

76. Михалевич, И.М. Дискриминантный анализ в медико-биологических исследованиях (с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.1): пособие для врачей / И.М. Михалевич, Т.Н. Юрьева. – Иркутск : РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015. – 44 с.

77. Нарушения ночного сна, вегетативные и депрессивные расстройства у стационарных больных / А. Вейн, С. Колобов, Г. Ковров, С. Посохов // Врач. – 2004. – № 6. – С. 40.

78. Национальное руководство. Гинекология / под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. –1150 с.

79. Нормализующее влияние пептидов эпифиза на суточный ритм мелатонина у старых обезьян и людей пожилого возраста / О.В. Коркушко, Б.А.

Лалин, Н.Д. Гончарова [и др.] // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20. – № 1. – С. 74–85.

80. Обзорение по материалам 23-го конгресса Европейского общества по изучению сна (ESRS). Болонья, Италия. 13-16 сентября 2016 г. / Г.В. Ковров, С.И. Посохов, М.Р. Нодель [и др.] // Неврологический журнал. – 2016. – Т. 21. – № 6. – С. 362–368.

81. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск : Сибирское университетское издательство, 2017. – 284 с.

82. Особенности изменений показателей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и липидного обмена у подростков разных этнических групп / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, В.В. Долгих [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 19–22.

83. Особенности мелатонинового обмена у женщин с различной хронофизиологической и стереофункциональной организацией репродуктивной системы и световая депривация в профилактике климактерического синдрома [Электронный ресурс] / О.П. Заводнов, М.А. Закружная, Т.Л. Боташева, В.В. Авруцкая // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/102-5487>.

84. Особенности пищевого поведения, эмоционального состояния и показателей метаболизма у больных ожирением с инсомническими расстройствами / Н.В. Струева, М.Г. Полуэктов, Л.В. Савельева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2014. - № 2. – С. 24–29.

85. Особенности процессов свободно-радикального окисления липидов-антиоксидантной защиты в различных этнических группах Восточной Сибири / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, В.В. Долгих [и др.] // Экология человека. – 2010. – № 2. – С. 26–29.

86. Особенности состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина [и др.] // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81. – № 3. – С. 46–51.

87. Особенности состояния системы «перекисного окисления липидов антиоксидантной защиты» и обмена кальция у детей подросткового возраста при эссенциальной артериальной гипертензии / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Ж.В. Прохорова [и др.] / Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89. – № 3. – С. 10–14.

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

89. Оценка антиоксидантного статуса у женщин с эндокринным бесплодием / Л.И. Колесникова, Н.В. Семенова, А.В. Лабыгина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX. – № 4. – С. 57–60.

90. Первушина, О.А. Вклад молекулярно-генетических маркеров супероксиддисмутазы, каталазы и параоксаназы в развитии окислительного стресса у подростков разных этнических групп с эссенциальной артериальной гипертензией : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.03.00 / Первушина Оксана Александровна. – Иркутск, 2013. – 20 с.

91. Подгорнова, Н.А. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома / Н.А. Подгорнова, Г.О. Гречканев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 2. – С. 13–15.

92. Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиокислительной защиты, с климактерическим синдромом и прогнозом развития / А.А. Суншева, Н.В. Стрижова, В.В. Носиков, А.П. Коробейников // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 33–36.

93. Полиморфизм генов CD209 и TLR3 в популяциях Северной Евразии / А.В. Бархаш, В.Н. Бабенко, М.И. Воевода, А.Г. Ромащенко // Генетика. – 2016. – Т. 52. – № 6. – С. 697.

94. Полосьянц, О.Б. Витамины-антиоксиданты в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Л.А. Алексанян, О.Б. Полосьянц // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13. – № 11. – С. 780–784.
95. Полуэктов, М.Г. Инсомнии / М.Г. Полуэктов // Сомнология и медицина сна: нац. рук. памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина: под ред. М.Г. Полуэктова. – М. : Медфорум, 2016. – С. 298–318.
96. Прилепская, В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии / В.Н. Прилепская // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 105–108.
97. Прогностическая роль факторов риска ишемической болезни сердца в разных этнических группах Прибайкалья / В.В. Киреева, Г.М. Орлова, Н.В. Верлан [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 7. – С. 34–36.
98. Регуляция антиоксидантного гомеостаза и системы детоксикации организма гормоном мелатонином. Роль мелатонин-зависимых рецепторов в реализации этой функции [Электронный ресурс] / И.Ф. Беленичев, Ю.И. Губский, Е.Л. Левицкий [и др.] // Режим доступа: http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2003/03_2_2.htm.
99. Романова, А.Н. Метаболический синдром и коронарный атеросклероз у жителей Якутии: этнические и гендерные особенности / А.Н. Романова, М.И. Воевода. – Новосибирск : Наука, 2016. – 162 с.
100. Сазонтова, Т.Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–18.
101. Самсонова, М.И. Этнические и экологические факторы в формировании здоровья подростков республики Саха (Якутия) в процессе их роста и развития: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Самсонова Маргарита Ивановна. – Хабаровск, 2012. – 48 с.

102. Свиряев, Ю.В. Синдром обструктивного апноэ во сне у больных с артериальной гипертензией и ожирением / Ю.В. Свиряев // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 26.
103. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В.К. Казимирко, В.И. Мальцев, В.Ю. Бутылин, Н.И. Горобец. — К. : Морион, 2004. – 160 с.
104. Свободнорадикальное окисление и старение / В.Н. Хавинсон, В.А. Баринов, А.В. Арутюнян, В.В. Малинин. – СПб. : Наука, 2003. – 327 с.
105. Сметник, В.П. Климактерический синдром / В.П. Сметник // Гинекология. Нац. рук. 2-е изд., перераб. и доп.; под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.
106. Сметник, В.П. Медицина климактерия / Под ред. В.П. Сметник. — Ярославль : Литера, 2006. — 848 с.
107. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1989. – № 1. – С.127–131.
108. Состояние гормонально-метаболических процессов у женщин с поликистозом яичников и бесплодием / Л.И. Колесникова, Н.В. Корнакова, А.В. Лабыгина [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – Т. 28. – № 1. – С. 21–25.
109. Состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с тяжелым климактерическим синдромом / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, А.Н. Андреев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 1 (63). – С. 62–64.
110. Стаценко, М.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые заболевания / М.Е. Стаценко // Новые лекарства и новости фармакотерапии. – 2001. – № 12. – С. 16–21.
111. Степанов, В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонифицированная медицина / В.А. Степанов // Acta nature. – 2010. – Т. 2. – № 4 (7). – С. 18–34.

112. Столярова, У.В. Психоэмоциональные нарушения при климактерическом синдроме / У.В. Столярова, Н.Ф. Хворостухина // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9-1. – С. 202–206.
113. Судаков, К.В. Физиология функциональных систем: учеб. Пособие / К.В. Судаков. – Иркутск: Изд-во Иркут. Ун-та, 1997. – 516 с.
114. Сутурина, Л.В. Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическим синдромом / Л.В. Сутурина, Л.И. Колесникова. – Новосибирск : Наука, 2001. – 134 с.
115. Суханова, Г.А. Биохимия клетки / Г.А. Суханова, В.Ю. Серебров. – Томск : Чародей, 2000. – 154 с.
116. Тарасова, М.А. Принципы индивидуального выбора гормональной заместительной терапии в пери- и постменопаузе. Методическое пособие для врачей / М.А. Тарасова, М.И. Ярмолинская. – Санкт-Петербург : Н-Л, 2006. – 43 с.
117. Тихомиров, А.Л. Патофизиология климактерия и новые возможности заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // *Русский медицинский журнал*. – 2003. – № 16. – С. 919.
118. Ткачева, О.Н. Дислипидемия у женщин / О.Н. Ткачева, Е.Ю. Майчук, Е.А. Прохорович. – М.: Мед. книга, 2007. – 123 с.
119. Флоренсов, В.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной системы у беременных с неосложненным течением беременности и плацентарной недостаточностью / В.В. Флоренсов, Н.В. Протопопова, Л.И. Колесникова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2005. – Т. LIV. – № 2. – С. 44–49.
120. Характеристика процессов перекисного окисления липидов - антиоксидантной защиты у женщин с бесплодием на фоне гиперпролактинемии / Н.В. Корнакова, Л.И. Колесникова, А.В. Лабыгина [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2007. – № 1. – С. 78–80.

121. Цатурян, Л.Д. Сравнительная эколого-физиологическая характеристика адаптивных реакций организма обследованных разных этнических групп : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 03.00.13 / Цатурян Людмила Дмитриевна. – М., 2009. – 41 с.
122. Цыренов, Т.Б. Этнические аспекты формирования наружного генитального эндометриоза (клиническое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 / Цыренов Тумэн Будажапович. – Иркутск, 2013. – 19 с.
123. Чеботникова, Т.В. Клинические и метаболические проявления климактерического синдрома (обзор литературы) / Т.В. Чеботникова, Г.А. Мельниченко, Е.Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2004. – № 2. – С. 69–76.
124. Черняускене, Р.Ч. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р.Ч. Черняускене, З.З. Варшкявичене, П.С. Грибаускас // Лабораторное дело. – 1984. – № 6. – С. 362–365.
125. Эректильная дисфункция как ранний предиктор сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с синдромом обструктивного апноэ сна / И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова, О.Н. Бердина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 6 (110). – С. 47–51.
126. Эссенциальная артериальная гипертензия и гены ренин-ангиотензиновой системы / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Т.А. Баирова, А.Б.Ж. Бимбаев. – Новосибирск : Наука, 2008. – 108 с.
127. Этнические особенности нарушений сна в Восточной Сибири / И.М. Мадаева, О.Н. Бердина, Л.И. Колесникова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2013. – № 4 (92). – С. 31–35.
128. Этногенетические особенности подверженности атеросклерозу в этнических группах Сибири (на примере гена аполипопротеина Е) / М.И. Воевода, В.А. Степанов, А.Г. Ромащенко, В.Н. Максимов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2006. – №2 (120). – С. 64–72.

129. Этнические особенности сахарного диабета у народов Прибайкалья / И.И. Дедов, Л.И. Колесникова, Т.П. Бардымова [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – Т. 28. – № 1. – С. 16–20.
130. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, 2-е изд., доп.– СПб. : ВМедА, 2005. – 292 с.
131. Юренева, С.В. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин / С.В. Юренева, Л.М. Ильина, В.П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 21–27.
132. Abdul-Rasheed, O.F. Serum γ -glutamyltransferase as oxidative stress marker in pre- and postmenopausal Iraqi women / O.F. Abdul-Rasheed, G.A. Al-Shamma, B.H. Zillo // Oman Medical Journal. – 2010. – Vol. 25(4). – P. 286–288.
133. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea / A. Barcelo', C. Miralles, F. Barbe' [et al.] // European Respiratory Journal. – 2000. – Vol. 16 (4). – P. 644–647.
134. A CLOCK Polymorphism Associated with Human Diurnal Preference / D. Katzenberg, T. Young, L. Finn [et al.] // Sleep. – 1998. – Vol. 21(6). – P. 569–576.
135. Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations / L.I. Kolesnikova, M.A. Darenskaya, L.A. Grebenkina [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2012. – Vol. 154(2). – P. 203–205.
136. Additive effect of depressed mood and vasomotor symptoms on postmenopausal insomnia / I.M. Zervas, I. Lambrinouadaki, A.C. Spyropoulou [et al.] // Menopause. – 2009. – Vol. 16(4). – P. 837–842.
137. Adverse childhood experiences and sleep disturbances in adults / D.P. Chapman, A.G. Wheaton, R.F. Anda [et al.] // Sleep Med. – 2011. – Vol. 12. – P. 773–779.

138. Ageing/menopausal status in healthy women and ageing in healthy men differently affect cardiometabolic parameters / I. Campesi, S. Occhioni, G. Tonolo [et al.] // *International Journal of Medical Sciences*. – 2016. – Vol. 13(2). – P.124–132.
139. Age-related alterations of oxidative stress markers in the mouse hippocampal CA1 sector / N. Hayakawa, H. Yokoyama, H. Kato, T. Araki // *Experimental and Molecular Pathology*. – 2008. – Vol. 85. – P. 135–140.
140. Age-related changes in 24-hour rhythms of norepinephrine content and serotonin turnover in rat pineal gland: effect of melatonin treatment / D. Pazo, D.P. Cardinali, P. Cano [et al.] // *Neurosignals*. – 2002. – Vol. 11(2). – P. 81–87.
141. Age-related sex differences in glutathione peroxidase and oxidative DNA damage in a healthy Mexican population / V.M. Mendoza-Nunez, A. Beristain-Perez, S.P. Perez-Vera, M.A. Altamirano-Lozano // *Journal of Womens Health*. – 2010. – Vol. 19(5). – P. 919–926.
142. Aging and circadian rhythm of melatonin: a cross-sectional study of Chinese subjects 30-110 yr of age / Z.Y. Zhao, Y. Xie, Y.R. Fu [et al.] // *Chronobiology International*. – 2002. – Vol. 19(6). – P. 1171–1182.
143. A human *period* gene (*HPER1*) polymorphism is not associated with diurnal preference in normal adults / D. Katzenberg, T. Young, L. Lin [et al.] // *Psychiatric Genetics*. – 1999. – Vol. 9 (2). – P. 107–109.
144. Akerstedt, T. Impaired sleep after bedtime stress and worries / T. Akerstedt, G. Kecklund, J. Axelsson // *Biological Psychology*. – 2007. – Vol. 76. – P. 170–173.
145. Ala394Thr polymorphism in the clock gene *NPAS2*: a circadian modifier for the risk of non-Hodgkin's lymphoma / Y. Zhu, D. Leaderer, C. Guss [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2007. – Vol. 120 (2). – P. 432–435.
146. A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference / S.N. Archer, D.L. Robilliard, D.J. Skene [et al.] // *Sleep*. – 2003. – Vol. 26. – P. 413–415.

147. Al-Safi, Z.A. MHT and menopausal symptoms / Z.A. Al-Safi, N. Santoro // *Fertility Sterility*. – 2014. – Vol. 101 (4). – P. 905–915.
148. Alzoghaibi, M.A. Lipid peroxides, superoxide dismutase and circulating IL-8 and GCP-2 in patients with severe obstructive sleep apnea: a pilot study / M.A. Alzoghaibi, A.S. Bahammam // *Sleep and Breathing*. – 2005. – Vol. 9 (3). – P. 119–126.
149. Ameratunga, D. Sleep disturbance in menopause / D. Ameratunga, J. Goldinand, M. Hickey // *Internal Medicine Journal*. – 2012. – Vol. 42. – P. 742–747.
150. A multinational study of sleep disorders during female mid-life / J.E. Blumel, A. Cano, E. Mezones-Holguin [et al.] // *Maturitas*. – 2012. – Vol. 72. – P. 359–366.
151. Ancoli-Israel, S. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey I / S. Ancoli-Israel, T. Roth // *Sleep*. – 1999. – Vol. 22 (2). – P. 347–353.
152. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy / S.L. Davison, R. Bell, S. Donath, J.G. Montalto, S.R. Davis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2005. – Vol. 90 (7). – P. 3847–3853.
153. An exploratory study of salivary cortisol changes during chamomile extract therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder / J.R. Keefe, W. Guo, Q.S. Li [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2017. – Vol. 16 (96). – P. 189–195.
154. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome / K.L. Toh, C.R. Jones, Y. He [et al.] // *Science*. – 2001. – Vol. 291. – P. 1040–1043.
155. Ansar, S. Status of trace elements and antioxidants in premenopausal and postmenopausal phase of life: a comparative study / S. Ansar, T. Alhefdhi, A.M. Aleem // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 8 (10). – P. 19486–19490.
156. Anti-Müllerian hormone, follicle stimulating hormone, antral follicle count, and risk of menopause within 5 years / C. Kim, J.C. Slaughter, E.T. Wang [et al.] // *Maturitas*. – 2017. – Vol. 102. – P. 18–25.

157. Antioxidant effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women / T. Delibasi, C. Kockar, A. Celic, O. Kockar // *Swiss Medical Weekly*. – 2006. – Vol. 136 (31). – P. 510–514.
158. Antioxidant status and reproductive hormones in women during reproductive, perimenopausal and postmenopausal phase of life / P.S. Ogunro, A.A. Bolarinde, O.O. Owa [et al.] // *African Journal of Medicine and Medical Science*. – 2014. – Vol. 43(1). – P. 49–57.
159. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment / A. Barcelo', F. Barbe', M. de la Pen~a [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 27 (4). – P. 756–760.
160. Antonijevic, I.A. Modulation of the sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women / I.A. Antonijevic, G.K. Stalla, A. Steiger // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2000. – Vol. 182 (2). – P. 277–282.
161. A population-based survey of sleep disturbances in middle-aged women: association with health, health related quality of life and health behavior / P. Polo-Kantola, A. Laine, M. Aromaa [et al.] // *Maturitas*. – 2014. – Vol. 77. – P. 255–262.
162. Are age differences in sleep due to phase differences in the output of the circadian timing system? / J. Carrier, T.H. Monk, C.F. Reynolds [et al.] // *Chronobiology International*. – 1999. – Vol. 16 (1). – P. 79–91.
163. Arendt, J. Shift work: coping with the biological clock / J. Arendt // *Occupational Medicine*. – 2010. – Vol. 60. – P. 10–20.
164. Arendt, J. The Pineal Gland and Pineal Tumours. Human melatonin production / J. Arendt // Accessed. – 2009. – N7. – <http://www.endotext.org>
165. A review of sleep disorders and melatonin / Z. Xie, F. Chen, W.A. Li [et al.] // *Neurological Research*. – 2017. – Vol. 39 (6). – P. 559–565.
166. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system / A. Carrillo-Vico, J.M. Guerrero, P.J. Lardone, R.J. Reiter // *Endocrine*. – 2005. – Vol. 27 (2). – P. 189–200.

167. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes / P.Y. Woon, P.J. Kaisaki, J. Braganca [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2007. – Vol. 104 (36). – P. 14412–14417.
168. A silent polymorphism in the *PER1* gene associates with extreme diurnal preference in humans / J. D. Carpen, M. von Schantz, M. Smits [et al.] // *Journal of Human Genetics*. – 2006. – Vol. 51 (12). – P. 1122–1125.
169. Association between CLOCK 3111T/C and preferred circadian phase in Korean patients with bipolar disorder / K.Y. Lee, J.Y. Song, S.H. Kim [et al.] // *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34 (7). – P. 1196–1201.
170. Association between obesity and sleep disorders in postmenopausal women / M.F. Naufel, C. Frange, M.L. Andersen [et al.] // *Menopause*. – 2017. – Vol. 25 (2). – P. 139–144.
171. Association of the clock genes polymorphisms with colorectal cancer susceptibility / T. Karantanos, G. Theodoropoulos, M. Gazouli [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 108 (8). – P. 563–567.
172. Assessment of glutathione peroxidase activity and vitamin E levels in premenopausal and menopausal women at holy rosary specialist hospital, Onitsha / P.O. Manafa, L.O. Okor, E.C. Okwor [et al.] // *Sky Journal of Medicine and Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 3 (8). – P. 109–115.
173. Association of obstructive sleep apnea risk factors with nocturnal enuresis in postmenopausal women / P. Koo, F.D. McCool, L. Hale [et al.] // *Menopause*. – 2016. – Vol. 23 (2). – P. 175–182.
174. Association of vasomotor symptoms and sleep apnea risk in midlife women / C.C. Gao, E. Kapoor, M.C. Lipford [et al.] // *Menopause*. – 2018. – Vol. 25 (4). – P. 391–398.

175. Association of waking episodes with menopausal hot flushes / Y. Erlik, I.V. Tataryn, D.R. Meldrum [et al.] // *JAMA*. – 1981. – Vol. 245. – P. 1741–1744.
176. Asthma symptoms and nasal congestion as independent risk factors for insomnia in a general population: results from the GA(2)LEN survey / F. Sundbom, E. Lindberg, A. Bjerg [et al.] // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68 (2). – P. 213–219.
177. Baker, A. Sleep disruption and mood changes associated with menopause / A. Baker, S. Simpson, D. Dawson // *Journal of Psychosomatic Research*. – 1997. – Vol. 43. – P. 359–369.
178. Bartlett, D.J. Circadian rhythm disorders among adolescents: assessment and treatment options / D.J. Bartlett, S.N. Biggs, S.M. Armstrong // *Medical Journal of Australia*. – 2013. – Vol. 199. – P. 16–20.
179. Bednarek-Tupikowska, G. Antioxidant properties of estrogens / G. Bednarek-Tupikowska // *Ginecologia Polska*. – 2002. – Vol. 73 (1). – P. 61–67.
180. Beebe, D.W. Neurobehavioral effects of obstructive sleep apnea: an overview and heuristic model / D.W. Beebe // *Curr. Opin. Pulm. Med*. – 2005. – Vol. 11 (6). – P. 494–500.
181. Benedetti, F. Actimetric evidence that Clock 3111T/C SNP influence sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression / F. Benedetti, S. Dallaspezia, M.C. Fulgosi // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. – 2007. – Vol. 144 B. – P. 631–635.
182. Beneto, A. Comorbidity between sleep apnea and insomnia / A. Beneto, E. Gomez-Siurana, P. Rubio-Sanchez // *Sleep Medicine Reviews*. – 2009. – Vol. 13 (4). – P. 287–293.
183. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence / R.J. Reiter, D.X. Tan, L.C. Manchester, W. Qi // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2001. – Vol. 34. – P. 237–256.
184. Biological rhythms and preeclampsia / A.J. Ditisheim, C. Dibner, J. Philippe, A. Pechère-Bertschi // *Frontiers in Endocrinology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 1–8.
185. Black, J. Sleepiness and residual sleepiness in adults with obstructive sleep

apnea / J. Black // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2003. – Vol. 136 (2–3). – P. 211–220.

186. Bliese, P.D. Age and individual variability in performance during sleep restriction / P.D. Bliese, N.J. Wesensten, T.J. Balkin // *Journal of Sleep Research*. – 2006. – Vol. 15 (4). – P. 376–385.

187. Bombak, A.E. Self-rated health and ethnicity: focus on indigenous populations / A.E. Bombak, S.G. Bruce // *International Journal of Circumpolar Health*. – 2012. – Vol. 71. – P. 18538–18542.

188. Bonnet, M.H. Physiological and medical findings in insomnia: Implications for diagnosis and care / M.H. Bonnet, G.G. Burton, D.L. Arand // *Sleep Medicine Reviews*. – 2014. – Vol. 18. – P. 111–122.

189. Breathing during sleep in menopause: a randomized, controlled, crossover trial with estrogen therapy / P. Polo-Kantola, E. Rauhala, H. Helenius [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2003. – Vol. 102. – P. 68–75.

190. Burgess, H.J. Individual differences in the amount and timing of salivary melatonin secretion / H.J. Burgess, L.F. Fogg // *PLoSOne*. – 2008. – Vol. 3. – P. e3055.

191. Cajochen, C. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep / C. Cajochen, K. Krauchi, A. Wirz-Justice // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2003. – Vol. 15 (4). – P. 432–437.

192. Camhi, S.L. Factors affecting sleep disturbances in children and adolescents / S.L. Camhi, W.J. Morgan, N. Pernisco // *Sleep Medicine*. – 2000. – Vol. 1. – P. 117–123.

193. Carr, A.C. Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and α -tocopherol (vitamin E) / A.C. Carr, B-Z. Zhu, B. Frei // *Circulation Research*. – 2000. – Vol. 87. – P. 349–354.

194. Carskadon, M.A. Normal human sleep: an overview / M.A. Carskadon, W.C. Dement // *Principles and practice of sleep medicine*. 5th Edition, by H.M. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. – Elsevier Health Sciences, 2011. – P. 16–25.

195. Categorisation of humans in biomedical research: genes, race and disease /

N. Risch, E. Burchard, E. Ziv, H. Tang // *Genome Biology*. – 2002. – Vol. 3 (7). – P. 1–12.

196. Central obesity and health-related factors among middleaged men: a comparison among native Japanese and Japanese-Brazilians residing in Brazil and Japan / A. Schwingel, Y. Nakata, L.S. Ito [et al.] // *Journal of Physiological Anthropology*. – 2007. – Vol. 26. – P. 339–347.

197. Changes in plasma lipids during exposure to total sleep deprivation / E.C.-P. Chua, G. Shui, A. Cazenave-Gassiot [et al.] // *Sleep*. – 2015. – Vol. 38 (11). – P. 1683–1691.

198. Chen, J-T. Serum γ -glutamyltranspeptidase and oxidative stress in subjectively healthy women: an association with menopausal stages / J-T. Chen, K. Kotani // *Aging Clinical and Experimental Research*. – 2016. – Vol. 28 (4). – P. 619–624.

199. Chen, L. Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system / L. Chen, G. Yang // *Frontiers in Pharmacology*. – 2015. – Vol. 6 (71). – P. 1–7.

200. Chiang, K. Estrogen, neutrophils and oxidation / K. Chiang, S. Parthasarathy, N. Santanam // *Life Science*. – 2004. – Vol. 75. – P. 2425–2438.

201. Chronotype as modulator of morning serum melatonin levels / A.L. Morera-Fumero, P. Abreu-Gonzalez, M. Henry-Benitez [et al.] // *Actas Espanolas Psiquiatria*. – 2013. – Vol. 41(3). – P. 149–153.

202. Chung, K.F. Subjective sleep disturbance and its correlates in middle-aged Hong Kong Chinese women / K.F. Chung, M.K. Tang // *Maturitas*. – 2006. – Vol. 53. – P. 396–404.

203. Circadian characteristics of urinary melatonin from clinically healthy young women at different civilization disease risks / L. Wetterberg, F. Halberg, E. Halberg [et al.] // *Acta Medica Scandinavica*. – 1986. – Vol. 220 (1). – P. 71–81.

204. Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference / C. Johansson, M. Willeit, C. Smedh [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2003. – Vol. 28. – P. 734–739.

205. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease / A. Videnovic, C. Noble, K.J. Reid [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2014. – Vol. 71 (4). – P. 463–469.
206. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures / G.D.M. Potter, D.J. Skene, J. Arendt [et al.] // *Endocrine Reviews*. – 2016. – Vol. 37. – P. 584–608.
207. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm / R. Sack, D. Auckley, R. Auger [et al.] // *Sleep*. – 2007. – Vol. 30 (11). – P. 1484–1501.
208. Circadian variation in urinary melatonin in clinically healthy women in Japan and the United States of America / L. Wetterberg, F. Halberg, B. Tarquini [et al.] // *Experientia*. – 1979. – Vol. 35 (3). – P. 416–419.
209. Clinical efficacy of dim light melatonin onset testing in diagnosing delayed sleep phase syndrome / S.A. Rahman, L. Kayumov, E.A. Tchmoutina, C.M. Shapiro // *Sleep Medicine*. – 2009. – Vol. 10. – P. 549–555.
210. Clock gene expression in adult primate suprachiasmatic nuclei and adrenal: is the adrenal a peripheral clock responsive to melatonin? / F.J. Valenzuela, C. Torres-Farfan, H.G. Richter [et al.] // *Endocrinology*. – 2008. – Vol. 149 (4). – P. 1454–1461.
211. Clock genes beyond the clock: CLOCK genotype biases neural correlates of moral valence decision in depressed patients / F. Benedetti, D. Radaelli, A. Bernasconi [et al.] // *Genes Brain and Behavior*. – 2008. – Vol. 7. – P. 20–25.
212. Clock genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm / J. Shi, J.K. Wittke-Thompson, J.A. Badner [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. – 2008. – Vol. 147 B. – P. 1047–1055.
213. CLOCK gene 3111C/T polymorphism is not associated with seasonal variations in mood and behavior in Korean college students / J.W. Paik, H.J. Lee, S.G. Kang [et al.] // *Psychiatry Clinical Neuroscience*. – 2007. – Vol. 61. – P. 124–126.

214. Clock polymorphisms and circadian rhythms phenotypes in a sample of the Brazilian population // M. Pedrazzoli, F.M. Louzada, D.S. Pereira [et al.] // *Chronobiology International*. – 2007. – Vol. 24. – P. 1–8.
215. Clock T3111C and Per2 C111G SNPs do not influence circadian rhythmicity in healthy Italian population / A. Choub, M. Mancuso, F. Coppede [et al.] // *Neurological Science*. – 2011. – Vol. 32. – P. 89–93.
216. Colorectal liver metastases with a disrupted circadian rhythm phase shift the peripheral clock in liver and kidney / S.A. Huisman, M. Oklejewicz, A.R. Ahmadi [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 136 (5). – P. 1027–1032.
217. Comai, S. Sleep-wake characterization of double MT(1)/MT(2) receptor knockout mice and comparison with MT(1) and MT(2) receptor knockout mice / S. Comai, R. Ochoa-Sanchez, G. Gobbi // *Behavior Brain Research*. – 2013. – Vol. 243. – P. 231–238.
218. Correlation between salivary and serum melatonin: dependence on serum melatonin levels / M.L. Laakso, T. Porkka-Heiskanen, A. Alila [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 1990. – Vol. 9. – P. 39–50.
219. Cross-cultural comparison of the sleep-disordered breathing prevalence among Americans and Japanese / K. Yamagishi, T. Ohira, H. Nakano [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 36 (2). – P. 379–384.
220. Cycle of *period* gene expression in a diurnal mammal (*Spermophilus tridecemlineatus*): implications for nonphotic phase shifting / N. Mrosovsky, K. Edelstein, M.H. Hastings [et al.] // *Journal of Biological Rhythms*. – 2001. – Vol. 16 (5). – P. 471–478.
221. Daily oscillation in melatonin synthesis in the turkey pineal gland and retina: Diurnal and circadian rhythms / J.B. Zawilska, A. Lorenc, M. Berezińska [et al.] // *Chronobiology International*. – 2006. – Vol. 23 (1). – P. 341–350.
222. Dallaspezia, S. Melatonin, circadian rhythms, and the Clock genes in bipolar disorder / S. Dallaspezia, F. Benedetti // *Current Psychiatry Reports*. – 2009. – Vol. 11. – P. 488–493.

223. Day, R. Supplementation effects of vitamin C and vitamin E on oxidative stress in postmenopausal diabetic women / R. Day, S.S. Lal // *The Journal of Applied Research*. – 2012. – Vol. 12 (2). – P. 108–111.
224. Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients / N. Roure, S. Gomez, O. Mediano [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2008. – Vol. 9. – P. 727–731.
225. De Backer, W. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome / W. De Backer // *Panminerva Med*. – 2013. – Vol. 55 (2). – P. 191–195.
226. Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women / V.J. Victorino, C. Panis, F.C. Campos [et al.] // *Age (Dordr)*. – 2013. – Vol. 35. – P. 1411–1421.
227. Decreased retinol transport proteins in Thai postmenopausal women with osteoporosis / C. Chupeerach, T. Harnoroongroj, B. Phonrat [et al.] // *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. – 2011. – Vol. 42 (6). – P. 1515–1520.
228. Decreases concentration melatonin in plasma of the blood since age? / J.M. Zeitzer, J.E. Daniels, J.F. Duffy [et al.] // *American Journal of Medicine*. – 1999. – Vol. 107. – P. 432–436.
229. De Magalhaes, J.P. Cells discover fire: employing reactive oxygen species in development and consequences for aging / J.P. De Magalhaes, G.M. Church // *Experimental Gerontology*. – 2006. – Vol. 41. – P. 1–10.
230. Dennehy, C. A review of select vitamins and minerals used by postmenopausal women / C. Dennehy, C. Tsourounis // *Maturitas*. – 2010. – Vol. 66 (4). – P. 370–380.
231. 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 / A.A. Morris, L. Zhao, R.S. Patel [et al.] // *Metabolic syndrome and related disorders*. – 2012. – Vol. 10 (4). – P. 252–259.
232. Differential menopause-versus aging-induced changes in oxidative stress and circadian rhythm gene markers / A.O. Rangel-Zuñigaa, C. Cruz-Tenoa, C. Haroa [et al.] // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2017. – Vol. 164. – P. 41–48.

233. Dijk, D.J. PERIOD3, circadian phenotypes, and sleep homeostasis / D.J. Dijk, S.N. Archer // *Sleep Medicine Reviews*. – 2010. – Vol. 14 (3). – P. 151–160.
234. Direct antioxidant and protective effect of estradiol on isolated mitochondria / C. Borrás, J. Gambini, R. Lyppez-Gruoso [et al.] // *Biochimica and Biophysica Acta*. – 2010. – Vol. 1802. – P. 205–211.
235. Do Caucasian and Asian clocks tick differently? / A.A. Barbosa, M. Pedrazzoli, B.D.V. Koike, S. Tufik // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2010. – Vol. 43. – P. 96–99.
236. Droge, W. Oxidative stress and aberrant signaling in aging and cognitive decline / W. Droge, H.M. Schipper // *Aging Cell*. – 2007. – Vol. 6. – P. 361–370.
237. Duez, H. The nuclear receptors Rev-erbs and RORs integrate circadian rhythms and metabolism // H. Duez, B. Staels // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2008. – Vol. 5 (2). – P. 82–88.
238. Duration of menopause and behavior of malondialdehyde, lipids, lipoproteins and carotid wall artery intima-media thickness / S.S. Signorelli, S. Neri, S. Sciacchitano [et al.] // *Maturitas*. – 2001. – Vol. 39. – P. 39–42.
239. Dyugovskaya, L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients / L. Dyugovskaya, P. Lavie, L. Lavie // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 165 (7). – P. 934–939.
240. Early morning executive functioning during sleep deprivation is compromised by a PERIOD3 polymorphism / J.A. Groeger, A.U. Viola, J.C. Lo [et al.] // *Sleep*. – 2008. – Vol. 31 (8). – P. 1159–1167.
241. Eckel-Mahan, K. Metabolism and the circadian clock converge / K. Eckel-Mahan, P. Sassone-Corsi // *Physiological Reviews*. – 2013. – Vol. 93 (1). – P. 107–135.
242. Effect of hormone replacement therapy on total serum anti-oxidant potential and oxidized LDL/β₂- glycoprotein I complexes in postmenopausal women / M. Darabi, M. Ani, A. Movahedian [et al.] // *Endocrinology Journal*. – 2010. – Vol. 57 (12). – P. 1029–1034.

243. Effect of short-term hormone replacement in the treatment of obstructive sleep apnoea in postmenopausal women / P.A. Cistulli, D.J. Barnes, R.R. Grunstein, C.E. Sullivan // *Thorax*. – 1994. – Vol. 49. – P. 699–702.
244. Effect of sleep deprivation on the human metabolome / S.K. Davies, J.E. Ang, V.L. Revell [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Science USA*. – 2014. – Vol. 111. – P. 10761–10766.
245. Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study / H. Moldofsky, H.W. Harris, W.T. Archambault // *Journal of Rheumatology*. – 2011. – Vol. 38 (12). – P. 2653–2663.
246. Effects of early age at natural menopause on coronary heart disease and stroke in Chinese women / L. Shen, L. Song, B. Liu [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 241. – P. 6–11.
247. Effects of estrogens and androgens on erythrocyte antioxidant superoxide dismutase, catalase and glutathione per-oxidase activities during the menstrual cycle / C. Massafra, D. Gioia, C. De Felice [et al.] // *Journal of Endocrinology*. – 2000. – Vol. 167. – P. 447–452.
248. Effects of melatonin: basics studies and clinical applications / Y. Yonei, A. Hattori, K. Tsutsui [et al.] // *Anti-Aging Medicine*. – 2010. – Vol. 7 (7). – P. 85–91.
249. Effects of menopausal status on sleep in midlife women / K.M. Sharkey, H.M. Bearpark, C. Acebo [et al.] // *Behavior Sleep Medicine*. – 2003. – Vol. 1. – P. 69–80.
250. Effects of menopause and hormone replacement therapy on serum levels of coenzyme Q10 and other lipid-soluble antioxidants / P.R. Palan, K. Connell, E. Ramirez [et al.] // *Biofactors*. – 2005. – Vol. 25 (1–4). – P. 61–66.
251. Effects of oestradiol and oestrogen on erythrocyte antioxidative enzyme system activity in postmenopausal women / G. Bednarek-Tupikowska, U. Tworowska, I. Jedrychowska [et al.] // *Clinical Endocrinology*. (Oxford). – 2006. – Vol. 64 (4). – P. 463–468.

252. Effects of short-term melatonin administration on lipoprotein metabolism in normolipidemic postmenopausal women / A. Wakatsuki, Y. Okatani, N. Ikenoue [et al.] // *Maturitas*. – 2001. – Vol. 20 (2). – P. 171–177.
253. Efficacy of Raloxifen in treatment of fibromyalgia in menopausal women / S. Sadreddini, M. Molaefard, H. Noshad [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 19. – P. 350–355.
254. Eichling, P.S. Menopause related sleep disorders / P.S. Eichling, J. Sahni // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2005. – Vol. 1. – P. 291–300.
255. Elevated levels of plasma homocysteine in postmenopausal women in Burkina Faso / R. Chillemi, J. Simporé, S. Persichilli [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2005. – Vol. 43. – P. 765–771.
256. Elevated sleep disturbance among Blacks in an urban family medicine practice / W.R. Pigeon, K. Heffner, P. Duberstein [et al.] // *Journal of the American Board of Family Medicine*. – 2011. – Vol. 24. – P. 161–168.
257. Emdin, M. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque / M. Emdin, A. Pompella, A. Paolicchi // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 2078–2080.
258. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy / R. Schulz, S. Mahmoudi, K. Hattar [et al.] // *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*. – Vol. 162 (2-1). – P. 566–570.
259. Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women / J.A. Perez, C.F. Garcia, S. Palacios, M. Pe´rez // *Maturitas*. – 2009. – Vol. 62. – P. 30–36.
260. Escalante, G.C. Oxidative Profile of the Menopausal Woman: Estrogens' Rol in the Prevention and Treatment of Diseases / G.C. Escalante, M.S. Quesada, S.F. Zeledón // *Acta Médica Costarricense*. – 2009. – Vol. 51(4). – P. 206–2011.
261. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells / J. Russo, M.H. Lareef, G. Balogh [et al.] // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2003. – Vol. 87. – P. 1–25.

262. Estrogen and oxidative stress: a novel mechanism that may increase the risk for cardiovascular disease in women / R.E. White, R. Gerrity, S.A. Barman [et al.] // *Steroids*. – 2010. – Vol. 75. – P. 788–793.
263. Estrogen Metabolism in Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue in Postmenopausal Women / N. Hetemäki, H. Savolainen-Peltonen, M.J. Tikkanen [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2017. – Vol. 102 (12). – P. 4588—4595.
264. Estrogen replacement therapy modulates the sleep disruption associated with nocturnal blood sampling / K.E. Moe, L.H. Larsen, M.V. Vitiello, P.N. Prinz // *Sleep*. – 2001. – Vol. 24. – P. 886–894.
265. Ethnic-specific relationships between haemostatic and oxidative stress markers in black and white South Africans: The SABPA study / L. Lammertyn, C.M. Mels, M. Pieters [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2015. – Vol. 37 (6). – P. 511–517.
266. Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome and chronic widespread pain / C. Sommer, W. Häuser, K. Gerhold [et al.] // *Schmerz*. – 2008. – Vol. 22 (3). – P. 267–282.
267. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells / A. Conti, S. Conconi, E. Hertens [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2000. – Vol. 28. – P. 193–202.
268. Exposure to Room Light before Bedtime Suppresses Melatonin Onset and Shortens Melatonin Duration in Humans / J.J. Gooley, K. Chamberlain, K.A. Smith [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 96 (3). – P. 463–472.
269. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions / D. Acuña-Castroviejo, G. Escames, C. Venegas [et al.] // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2014. – Vol. 71 (16). – P. 2997–3025.

270. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin / C.K. Welt, D.J. McNicholl, A.E. Taylor, J.E. Hall // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1999. – Vol. 84 (1). – P. 105–111.

271. Feng, D. Clocks, metabolism, and the epigenome / D. Feng, M.A. Lazar // *Molecular Cell*. – 2012. – Vol. 47 (2). – P. 158–167.

272. Fibromialgia: aspectos clínicos e socioeconômicos / J.E. Martinez, E. Atra, M.B. Ferraz, P.S.B. Silva // *Revista Brasileira de Reumatologia*. – 1992. – Vol. 32. – P. 225–230.

273. Follicle-Stimulating Hormone, Its Association with Cardiometabolic Risk Factors, and 10-Year Risk of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women / N. Wang, H. Shao, Y. Chen [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6 (9). – P. e005918.

274. Formelli, F. Plasma retinol and prognosis of postmenopausal breast cancer patients / F. Formelli, E. Meneghini, E. Cavadini // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. – 2009. – Vol. 18. – P. 42–48.

275. Freedman, R.R. Core body temperature during menopausal hot flashes / R.R. Freedman, S. Woodward // *Fertility Sterility*. – 1996. – Vol. 65 (6). – P. 1141–1144.

276. Freedman, R.R. Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes / R.R. Freedman, T. Roehrs // *Fertility Sterility*. – 2004. – Vol. 82. – P. 138–144.

277. Freedman, R.R. Pathophysiology and Treatment of Menopausal Hot Flashes / R.R. Freedman // *Seminars in reproductive medicine*. – 2005. – Vol. 23 (2). – P. 117–125.

278. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, D. Moncol [et al.] // *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2007. – Vol. 39. – P. 44–84.

279. Frequency of sleep disturbances in overweight/obese postmenopausal women / K.M. Correa, L.R.A. Bittencourt, S. Tufik, H. Hachul // *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. – 2014. – Vol. 36. – P. 90–96.

280. Fu, L. The circadian clock in cancer development and therapy / L. Fu, N.M. Kettner // *Molecular Biology and Translational Science*. – 2013. – Vol. 119. – P. 221–282.
281. Fu, S.Y. Cross-cultural menopausal experience: comparison of Australian and Taiwanese women / S.Y. Fu, D.J. Anderson, M. Courtney // *Nursing and Health Science*. – 2003. – Vol. 5. – P. 77–84.
282. Gallo, L.C. Understanding the association between socioeconomic status and physical health: do negative emotions play a role? / L.C. Gallo, K.A. Matthews // *Psychological Bulletin*. – 2003. – Vol. 129. – P. 10–51.
283. Gamble, K.L. Shift work and circadian dysregulation of reproduction / K.L. Gamble, D. Resuehr, C.H. Johnson // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2013. – Vol. 4. – P. 92.
284. Gamma-glutamyltransferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study / D.S. Lee, J.C. Evans, S.J. Robins [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2007. – Vol. 27. – P. 127–133.
285. Gamma-glutamyltransferase is a promising biomarker for cardiovascular risk / O. Turgut, A. Yilmaz, K. Yalta [et al.] // *Medical Hypotheses*. – 2006. – Vol. 67. – P. 1060–1064.
286. Genazzani, A.R. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution / A.R. Genazzani, M. Gambacciani // *Gynecology Endocrinology*. – 2006. – Vol. 22. – P. 145–150.
287. Gender and ethnic differences in prevalence of self-reported insomnia among patients with obstructive sleep apnea / S. Subramanian, B. Guntupalli, T. Murugan [et al.] // *Sleep Breathing*. – 2011. – Vol. 15. – P. 711–715.
288. Genetic differences in human circadian clock genes among worldwide populations / C.M. Ciarleglio, K. Ryckman, S.V. Servick [et al.] // *Journal of Biological Rhythms*. – 2008. – Vol. 23 (4). – P. 330–340.
289. Genetic dissection of psychopathological symptoms: insomnia in mood

disorders and CLOCK gene polymorphism / A. Serretti, F. Benedetti, L. Mandelli [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. – 2003. – Vol. 121 B. – P. 35–38.

290. Genetic polymorphism at the CLOCK gene locus and major depression / P.H. Desan, D.A. Oren, R. Malison [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. – 2000. – Vol. 96. – P. 418–421.

291. Gibertini, M. Self-report of circadian type reflects the phase of the melatonin rhythm / M. Gibertini, C. Graham, M.R. Cook // *Biological Psychology*. – 1999. – Vol. 50. – P. 19–33.

292. Glutathione metabolism and its implication for health / G. Wu, Y.Z. Fang, S. Yang [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 2004. – Vol. 134. – P. 489–492.

293. Glutathione monoethyl ester against glutathione deficiencies due to aging and acetaminophen in mice / T.S. Chen, Jr.J.P. Richie, H.T. Nagasawa, C.A. Lang // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2000. – Vol. 120. – P. 127–139.

294. Goel, N. Genetic Markers of Sleep and Sleepiness / N. Goel // *Sleep Medicine Clinics*. – 2017. – Vol. 12 (3). – P. 289–299.

295. Gopalakrishnan, A. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress / A. Gopalakrishnan, C. Cirelli // *Sleep*. – 2004. – Vol. 27 (1). – P. 27–35.

296. Gougeon, A. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women / A. Gougeon, R. Ecochard, J.C. Thalabard // *Biology of Reproduction*. – 1994. – Vol. 50 (3). – P. 653–663.

297. Guidozi, F. Sleep and sleep disorders in menopausal women / F. Guidozi // *Climacteric*. – 2013. – Vol. 16. – P. 214–219.

298. Ha, E.-J. Selenium-dependent Glutathione Peroxidase Activity is Increased in Healthy Post-menopausal Women / E.-J. Ha, A.M. Smith // *Biological Trace Element Research*. – 2009. – Vol. 131 (1). – P. 90–95.

299. Hale, G.E. The perimenopausal women: Endocrinology and management / G.E. Hale, D.M. Robertson, H.G. Burger // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2013. – <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.08.015>.

300. Hansen, J. Risk of breast cancer after night- and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark / J. Hansen // *Cancer Causes and Control*. – 2006. – Vol. 17 (4). – P. 531–537.
301. Hardeland, R. Melatonin, hormone of darkness and more — occurrence, control mechanisms, actions, and bioactive metabolites / R. Hardeland // *Cellular and Molecular Life Science*. – 2008. – Vol. 65 (13). – P. 2001–2018.
302. Harding, J.J. Glutathione in disease / J.J. Harding, R. Blakytini, E. Ganea // *Biochemical Society Transactions*. – 1996. – Vol. 24. – P. 881–884.
303. Hastings, M.H. Circadian clockwork: two loops are better than one / M.H. Hastings // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2000. – Vol. 1 (12). – P. 143–146.
304. Hastings, M.H. Two decades of circadian time /M.H. Hastings, E.S. Maywood, A.B. Reddy // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2008. – Vol. 20. – P. 812–819.
305. Hissin, P.J. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues / P.J. Hissin, R. Hilf // *Analytical Biochemistry*. – 1976. – Vol. 74. – P. 214–226.
306. Holvoet, E. Disturbed sleep in children with ADHD: is there a place for melatonin as a treatment option? / E. Holvoet, L. Gabriels // *Tijdschrift voor Psychiatrie*. – 2013. – Vol. 55. – P. 349–357.
307. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause / E. Freeman, M.D. Sammel, L. Liu [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2004. – Vol. 61. – P. 62–70.
308. How do genes exert their role? *Period 3* gene variants and possible influences on mood disorder phenotypes / P. Artioli, C Lorenzi, A. Pirovano [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. — 2007. – Vol. 17 (9). – P. 587–594.
309. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, endothelial dysfunction in postmenopausal women / D. Pulvirenti, S. Signorelli, S. Sciacchitano [et al.] // *La Clinica Terapeutica*. – 2007. – Vol. 158 (3). – P. 213–217.
310. Jakson, H.A. Effect of vitamin A on fracture risk /H.A. Jakson, A.H. Sheehan // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2005. – Vol. 39. – P. 2086–2090.

311. James, F.O. Circadian rhythms of melatonin, cortisol, and clock gene expression during simulated night shift work / F.O. James, N. Cermakian, D.B. Boivin // *Sleep*. – 2007. – Vol. 30 (11). – P. 1427–1436.
312. Joffe, H. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition / H. Joffe, A. Massler, K.M. Sharkey // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2010. – Vol. 28. – P. 404–421.
313. Johns, M.W. New method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / M.W. Johns // *Sleep*. – 1991. – Vol. 14. – P. 540–545.
314. Jouvett M. The paradox of sleep / M. Jouvett // *Sleep*. – 1994. – Vol. 17 (8). – P. 77–83.
315. Impact of aging on cardiac function in a female rat model of menopause: role of autonomic control, inflammation, and oxidative stress / J.F. Machi, S. Dias Dda, S.C. Freitas [et al.] // *Clinical Interventions in Aging*. – 2016. – Vol. 11. – P. 341–350.
316. Impact of chronodisruption during primate pregnancy on the maternal and newborn temperature rhythms / M. Serón-Ferré, M.L. Forcelledo, C. Torres-Farfan [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8 (2). – P. e57710.
317. Incidence and persistence of sleep complaints in a community older population / M. Fok, R. Stewart, A. Besset [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2010. – Vol. 25. – P. 37–45.
318. Increased melatonin and delayed offset in menopausal depression: Role of years past menopause, follicle-stimulating hormone, sleep end time, and body mass index / B.L. Parry, C.J. Meliska, D.L. Sorenson [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – Vol. 93 (1). – P. 54–60.
319. Influence of eye colors of Caucasians and Asians on suppression of melatonin secretion by light / S. Higuchi, Y. Motohashi, K. Ishibashi [et al.] // *American Journal of Physiology. Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. – 2007. – Vol. 292 (6). – P. 2352–2356.
320. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis / F. Sofi, F. Cesari, A. Casini [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2014. – Vol. 21 (1). – P. 57–64.

321. Insomnia: epidemiology and risk factors / K.L. Lichstein, D.J. Taylor, C.S. McCrae, M.E. Petrov // Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. : In M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (eds.). – Philadelphia : Elsevier, 2016. – P. 761–768.
322. Insomnia in central Pennsylvania / E.O. Bixler, A.N. Vgontzas, H. Lin [et al.] // Journal of Psychosomatic Research. – 2002. – Vol. 53. – P. 589–592.
323. Insomnia in men – a 10-year prospective population based study / C. Janson, E. Lindberg, T. Gislason [et al.] // Sleep. – 2001 – Vol. 24 (4). – P. 425–430.
324. Insomnia related to postmenopausal syndrome and hormone replacement therapy: sleep laboratory studies on baseline differences between patients and controls and double-blind, placebo-controlled investigations on the effects of a novel estrogen-progestogen combination (Climodien, Lafamme) versus estrogen alone / G. Saletu-Zyhlarz, P. Anderer, G. Gruber [et al.] // Journal of Sleep Research. – 2003. – Vol. 12 (3). – P. 239–254.
325. Insomnia symptoms and repressive coping in a sample of older black and white women / G. Jean-Louis, C. Magai, N.S. Consedine [et al.] // BMC Women's Health. – 2007. – Vol. 7. – P. 1–9.
326. Investigation of 3111T/C polymorphism of the CLOCK gene in obese individuals with or without binge eating disorder: association with higher body mass index / P. Monteleone, A. Tortorella, L. Docimo [et al.] // Neuroscience Letters. – 2008. – Vol. 435 (1). – P. 30–33.
327. Is fibromyalgia part of the climacteric syndrome? / J.E. Blümel, S. Palacios, D. Legorreta [et al.] // Maturitas. – 2012. – Vol. 73. – P. 87–93.
328. Irregular sleep/wake patterns are associated with poorer academic performance and delayed circadian and sleep/wake timing / A.J.K. Phillips, W.M. Clerx, C.S. O'Brien [et al.] // Science Reports. – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 3216.
329. Kahn, M.F. Does hormone replacement therapy discontinuation cause musculoskeletal pain? / M.F. Kahn // Joint, Bone, Spine. – 2006. – Vol. 73. – P. 488–489.

330. Kalsbeek, A. Circadian control of glucose metabolism / A. Kalsbeek, S. la Fleur, E. Fliers // *Molecular Metabolism*. – 2014. – Vol. 3 (4). – P. 372–383.
331. Kancheva, V.D. Bio-antioxidants – a chemical base of their antioxidant activity and beneficial effect on human health / V.D. Kancheva, O.T. Kasaikina // *Current Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 20 (37). – P. 4784–4805.
332. Kapsimalis, F. Sleep breathing disorders in the U.S. female population / F. Kapsimalis, M. Kryger // *Journal of Women Health*. – 2009. – Vol. 18. – P. 1211–1219.
333. Kaufman, J.S. Considerations for use of racial/ethnic classification in etiologic research / J.S. Kaufman, R.S. Cooper // *American Journal of Epidemiology*. – 2001. – Vol. 154. – P. 291–298.
334. Keefe, D.L. Hormone replacement therapy may alleviate sleep apnea in menopausal women: a pilot study / D.L. Keefe, R. Watson, F. Naftolin // *Menopause*. – 1999. – Vol. 6. – P. 196–200.
335. Konopka, R.J. Clock Mutants of *Drosophila melanogaster* / R.J. Konopka, S. Benzer // *Proceedings of National Academy Science*. – 1971. – Vol. 68 (9). – P. 2112–2116.
336. Krstevska, M. Menopause, coronary artery disease and antioxidants / M. Krstevska, Dzhekova-Stojkova, G. Bosilkova // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2001. – Vol. 39 (7). – P. 641–644.
337. Kuh, D.L. Women's health in midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life / D.L. Kuh, M. Wadsworth, R. Hardy // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 1997. – Vol. 104. – P. 923–933.
338. Lavie, P. Insomnia and sleep-disordered breathing / P. Lavie // *Sleep Medicine*. – 2007. – Vol. 8 (4). – P. 21–25.
339. Lavie, P. Melatonin: possible role in human sleep and reproduction / P. Lavie, R. Luboshitzky // *Sleep and sleep disorders: from molecule to behavior*: O. Hayaishi, S. Inoue (eds). – Tokyo : Academic Press, 1997. – P. 209–222.
340. Lee, D.H. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative

stress? / D.H. Lee, R. Blomhoff, D.R. Jacobs // *Free Radical Research*. – 2004. – Vol. 38. – P. 535–539.

341. Leger, D. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy / D. Leger, M. Laudon, N. Zisapel // *American Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 116 (2). – P. 91–95.

342. Liang, B. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia / B. Liang, Y-H. Li, H. Kong // *European Reviews for Medical and Pharmacological Science*. – 2013. – Vol. 17. – P. 2517–2522.

343. Lipid Changes During the Menopause Transition in Relation to Age and Weight. The Study of Women's Health Across the Nation / C.A. Derby, S.L. Crawford, R.C. Pasternak [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2009. – Vol. 169. – P. 1352–1361.

344. Lipid peroxidation and osmotic fragility of red blood cells in sleep apnea-patients / L. Ozturk, B. Mansour, M. Yuksel [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2003. – Vol. 332 (1–2). – P. 83–88.

345. Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS / E. Hopps, B. Canino, V. Calandrino [et al.] // *European Reviews for Medical and Pharmacological Science*. – 2014. – Vol. 18. – P. 3773–3778.

346. Lipid profile, inflammation, and oxidative status in peri- and postmenopausal women / O. Taleb-Belkadi, H. Chaib, L. Zemour [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2016. – Vol. 32 (12). – P. 982–985.

347. Lipoproteins and BMI: a comparison between women during transition to menopause and regularly menstruating healthy women / G. Hall, A. Collins, G. Csemiczky [et al.] // *Maturitas*. – 2002. – Vol. 41 (3). – P. 177–185.

348. Lizcano, F. Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause / F. Lizcano, G. Guzman // *Biomedical Research International*. – 2014. – Vol. 757461.

349. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT) / S.J. Konturek, P.C. Konturek, I. Brzozoska [et al.] // *Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2007. – Vol. 58 (3). – P. 381–405.
350. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition / K.A. Do, A. Green, J.R. Guthrie [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2000. – Vol. 151 (6). – P. 584–593.
351. Lower melatonin secretion in older females: gender differences independent of light exposure profiles / K. Obayashi, K. Saeki, N. Tone [et al.] // *Journal of Epidemiology*. – 2015. – Vol. 25 (1). – P. 38–43.
352. Lower vitamin E serum levels are associated with osteoporosis in early postmenopausal women: a cross-sectional study / J.M. Mata-Granados, R. Cuenca-Acebedo, M.D. Luque de Castro, J.M. Quesada Gomez // *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. – 2013. – Vol. 31 (4). – P. 455–460.
353. Luyster, F.S. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research / F.S. Luyster, D.J. Buysse, P.J.J. Strollo // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2010. – Vol. 6 (2). – P. 196–204.
354. Maggio, D. Low levels of carotenoids and retinol in involution osteoporosis / D. Maggio, C. Polidorib, M. Barabania // *Bone*. – 2006. – Vol. 38. – P. 244–248.
355. Magnitude of the impact of hot flashes on sleep in perimenopausal women / M. de Zambotti, I.M. Colrain, H.S. Javitz, F.C. Baker // *Fertility Sterility*. – 2014. – Vol. 102 (6). – P. 1708–1715.
356. Magri, F. Qualitative and quantitative change of melatonin levels in physiological aging and in centenarians / F. Magri, S. Sarra, W. Cinchetti // *Journal of Pineal Research*. – 2004. – Vol. 36 (4). – P. 256–261.
357. Mallon, L. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population / L. Mallon, J.E. Broman, J. Hetta // *Journal of International Medicine*. – 2002. – Vol. 21. – P. 207–216.

358. Manber, R. Sex, steroids, and sleep: a review / R. Manber, R. Artimage // *Sleep*. – 1999. – Vol. 22. – P. 540–555.
359. Martino, T. A. Molecular time: an often overlooked dimension to cardiovascular disease / T.A. Martino, M.J. Sole // *Circulation Research*. – 2009. – Vol. 105 (11). – P. 1047–1061.
360. Mathangi, D.C. Effect of REM sleep deprivation on the antioxidant status in the brain of wistar rats / D.C. Mathangi, R. Shyamala, A.S. Subhashini // *Annals of Neurosciences*. – 2012. – Vol. 19 (4). – P. 161–164.
361. May, J.M. Is ascorbic acid an antioxidant for the plasma membrane? / J.M. May // *FASEB Journal*. – 1999. – Vol. 13. – P. 995–1006.
362. Mayor, S. Shift work is associated with increased risk of type 2 diabetes, study shows / S. Mayor // *British Medical Journal*. – 2014. – Vol. 349. – P. g4804.
363. McEwen, B.S. Structural plasticity of adult brain: how animal models help us understand brain changes in depression and systemic disorders related to depression / B.S. McEwen // *Dialogue Clin. Neurosci.* – 2004. – Vol. 6. – P. 119–133.
364. mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop / K. Kume, M.J. Zylka, S. Sriram [et al.] // *Cell*. – 1999. – Vol. 98 (2). – P. 193–205.
365. Mechanisms Involved in the Pro-Apoptotic Effect of Melatonin in Cancer Cells / C. Rodriguez, V. Martín, F. Herrera [et al.] // *International Journal of Molecular Science*. – 2013. – Vol. 14. – P. 6597–6613.
366. Meisinger, C. MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population / C. Meisinger, M. Heier, H. Loewel // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – P. 235–241.
367. Melatonin and breast cancer: Cellular mechanisms, clinical studies and future perspectives / S.G. Grant, M.A. Melan, J.J. Latimer, P.A. Witt-Enderby // *Expert Reviews in Molecular Medicine*. – 2009. – Vol. 11. – P. 11–15.

368. Melatonin and female hormone secretion in postmenopausal overweight women / E. Waleca-Kapic, J. Chojnacki, A. Stepien [et al.] // *International Journal of Molecular Science*. – 2015. – Vol. 16 (1). – P. 1030–1042.
369. Melatonin and female reproduction / H. Tamura, A. Takasaki, T. Taketani [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2014. – Vol. 40 (1). – P. 1–11.
370. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle / H. Tamura, A. Takasaki, T. Taketani [et al.] // *Endocrine Journal*. – 2013. – Vol. 60 (1). – P. 1–13.
371. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen / V.N. Anisimov, I.G. Popovich, M.A. Zabezhinski [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2006. – Vol. 1757. – P. 573–589.
372. Melatonin: Buffering the Immune System / A. Carrillo-Vico, P.J. Lardon, N. Álvarez-Sánchez [et al.] // *International Journal of Molecular Science*. – 2013. – Vol. 14. – P. 8638–8683.
373. Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep / S.E. Goldman, K.W. Adkins, M.W. Calcutt [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2014. – Vol. 44. – P. 2525–2535.
374. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life / E. Toffol, N. Kalleinen, J. Haukka [et al.] // *Menopause*. – 2014. – Vol. 21 (5). – P. 493–500.
375. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits / S. Tordjman, S. Chokron, R. Delorme [et al.] // *Current Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 15 (3). – P. 434–443.
376. Melatonin plays a crucial role in the regulation of rhythmic clock gene expression in the mouse pars tuberalis / C. Von Gall, D.R. Weaver, J. Moek [et al.] // *Annals of the New York Academy of Science*. – 2005. – Vol. 1040. – P. 508–511.
377. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs / N. Haimov, P. Lavie, M. Laudon [et al.] // *Sleep*. – 1995. – Vol. 18 (7). – P. 598–603.

378. Melatonin treatment in individuals with intellectual disability and chronic insomnia: A randomized placebo-controlled study / W. Braam, R. Didden, M. Smits, L. Curfs // *Journal of Intellectual Disability Research*. – 2008. – Vol. 52 (3). – P. 256–264.
379. Mendoza, C.C. Menopause induces oxidative stress / C.C. Mendoza, C.A.J. Zamarripa // (<http://dx.doi.org/10.5772/52082>)
380. Mendoza, J. Circadian neurons in the lateral habenula: Clocking motivated behaviors // J. Mendoza // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2017. – Vol. 162. – P. 55–61.
381. Menopause and age-driven changes in blood level of fat- and water-soluble vitamins / M. Wiacek, I.Z. Zubrzycki, O. Bojke, H.J. Kim // *Climacteric*. – 2013. – Vol. 16 (6). – P. 689–699.
382. Menopause as risk factor for oxidative stress / M.A. Sanchez-Rodriguez, M. Zacarias-Flores, A. Arronte-Rosales [et al.] // *Menopause*. – 2012. – Vol. 19 (3). – P. 361–367.
383. Menopause versus aging: The predictor of obesity and metabolic aberrations among menopausal women of Karnataka, South India / S. Dasgupta, M. Salaman, S.D. Loskesh [et al.] // *Journal of Midlife Health*. – 2012. – Vol. 3. – P. 24–30.
384. Midlife women: symptoms associated with menopausal transition and early postmenopause and quality of life / C.A. Greenblum, M.A. Rowe, D.F. Neff, J.S. Greenblum // *Menopause*. – 2013. – Vol. 20. – P. 22–27.
385. Misra, H.P. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase / H.P. Misra, I. Fridovich // *Journal of Biological Chemistry*. – 1972. – Vol. 247. – P. 3170–3175.
386. Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen / K. Strehlow, S. Rotter, S. Wassmann [et al.] // *Circulation Research*. – 2003. – Vol. 93. – P. 170–177.
387. Mood disorders and biological rhythms in young adults: A large population-based study / T.C. Mondin, T.A. Cardoso, L.D. Souza [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2017. – Vol. 84. – P. 98–104.

388. Morris, C.J. Circadian system, sleep and endocrinology / C.J. Morris, D. Aeschbach, F.A.J.L. Scheer // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2012. – Vol. 349. – P. 91–104.
389. Murphy, P.J. Sex hormones, sleep, and core body temperature in older postmenopausal women / P.J. Murphy, S.S. Campbell // *Sleep*. – 2007. – Vol. 30 (12). – P. 1788–1794.
390. Mutation screening of the human Clock gene in circadian rhythm sleep disorders / T. Iwase, N. Kajimura, M. Uchiyama [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2002. – Vol. 109. – P. 121–128.
391. NIH State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science conference statement: management of menopause-related symptoms / *Annals of Internal Medicine*. – 2005. – Vol. 142. – P. 1003–1013.
392. No association of clock gene T3111C polymorphism and affective disorders // U. Bailer, G. Wiesegger, F. Leisch [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – Vol. 15 (1). – P. 51–55.
393. Nocturnal Melatonin Profiles in Patients with Delayed Sleep-Wake Phase Disorder and Control Sleepers / G. Micic, N. Lovato, M. Gradisar [et al.] // *Journal of Biological Rhythms*. – 2015. – Vol. 30 (5). – P. 437–448.
394. Nocturnal polysomnographic sleep across the menstrual cycle in premenstrual dysphoric disorder / A. Shechter, P. Lesperance, Y.K.N. Ng [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2012. – Vol. 13. – P. 1071–1078.
395. Normal sleep in African-Americans and Caucasian-Americans: a meta-analysis / M.E. Rutter, J. DeCoster, L. Jacobs, K.L. Lichstein // *Sleep Medicine*. – 2011. – Vol. 12 (3). – P. 209–214.
396. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome / A. Englund, L. Kovanen, S. T. Saarikoski [et al.] // *Journal of Circadian Rhythms*. – 2009. – Vol. 7 (5). – P. 1–9.
397. Objective and subjective sleep quality in pre-, peri- and postmenopausal women in the Wisconsin sleep cohort study / T. Young, D. Rabago, A. Zgierska [et al.] // *Sleep*. – 2003. – Vol. 26. – P. 667–672.

398. Obstructive sleep apnea: arterial oxygen desaturation coincides with increases in systemic oxidative stress markers measured with continuous monitoring / A. Lloret, J. Buj, M.C. Badia [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2007. – Vol. 42 (6). – P. 893–894.

399. Ohayon, M.M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn / M.M. Ohayon // *Sleep Medicine Reviews*. – 2002. – Vol. 6. – P. 97–111.

400. Okatani, Y. Changes in nocturnal melatonin secretion in perimenopausal women: correlation with endogenous estrogen concentrations / Y. Okatani, N. Morioka, A. Wakatsuki // *Journal of Pineal Research*. – 2000. – Vol. 28 (2). – P. 111–118.

401. Okatani, Y. Role of melatonin in nocturnal prolactin secretion in women with normoprolactinemia and mild hyperprolactinemia / Y. Okatani, Y. Sagara // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1993. – Vol. 168 (3). – P. 854–861.

402. Okoh, V. Estrogen-induced reactive oxygen species-mediated signalings contribute to breast cancer / V. Okoh, A. Deoraj, D. Roy // *Biochimica Biophysica Acta*. – 2011. – Vol. 1815. – P. 115–133.

403. O'Neill, S. The pathophysiology of menopausal symptoms / S. O'Neill, J. Eden // *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. – Vol. 24 (12). – 2014. – P. 349–356.

404. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? / D.X. Tan, L.C. Manchester, M.P. Terron [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2007. – Vol. 42. – P. 28–42.

405. Oner, P. Evaluation of the changes in serum lipid profile and ferritin concentrations in relation to body ascorbic acid status in healthy pre- and postmenopausal women / P. Oner, U. Multu-Turkoglu, B. Omer // *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. – 1997. – Vol. 43 (1). – P. 1–9.

406. Oosthuizen, G.M. A role for melatonin in breast disease and the menopause / G.M. Oosthuizen, G. Joubert, R.S. Toit // *South African Medical Journal*. – 2001. – Vol. 91 (7). – P. 576–577.

407. Owens, J.F. Sleep disturbance in healthy middle-aged women / J.F. Owens, K.A. Matthews // *Maturitas*. – 1998. – Vol. 30. – P. 41–50.
408. Oxalic acid and diacylglycerol 36:3 are cross-species markers of sleep debt / A.M. Weljie, P. Meerlo, N. Goel et al. // *Proceedings of the National Academy of Science USA*. – 2015. – Vol. 112. – P. 2569–2574.
409. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea / A. Svatikova, R. Wolk, L.O. Lerman [et al.] // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26 (22). – P. 2435–2439.
410. Oxidative stress in obstructive sleep apnea / M. Yamauchi, H. Nakano, J. Maekawa [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 127 (5). – P. 1674–1679.
411. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome / D. Passali, G. Corallo, S. Yaremchuk [et al.] // *Acta Otorhinolaryngology Italian*. – 2015. – Vol. 35 (6). – P. 420–425.
412. Oxidative stress in patients with primary insomnia / M. Gulec, H. Ozkol, Y. Selvi [et al.] // *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol. 37 (2). – P. 247–251.
413. Pagano, E.S. White Adipose Tissue and Circadian Rhythm Dysfunctions in Obesity: Pathogenesis and Available Therapies / E.S. Pagano, E. Spinedi, J.J. Gagliardino // *Neuroendocrinology*. – 2017. – Vol. 104 (4). – P. 347–363.
414. Palagini, L. The genetics of insomnia – Evidence for epigenetic mechanisms? / L. Palagini, K. Biber, D. Riemann // *Sleep Medicine Reviews*. – 2014. – Vol. 18. – P. 225–235.
415. Palmieri, B. Oxidative stress detection: what for? / B. Palmieri, V. Sblendorio // *European Reviews for Medical and Pharmacological Science*. – 2007. – Vol. 11. – P. 27–54.
416. Pathological aspects of lipid peroxidation / A. Negre-Salvayre, N. Auge, V. Ayala [et al.] // *Free Radical Research*. – 2010. – Vol. 44 (10). – P. 1125–1171.
417. Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects / J.F. Duffy, J.M. Zeitzer, D.W. Rimmer [et al.] // *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. – 2002. – Vol. 282 (2). – P. 297–303.

418. *PER3* polymorphism and cardiac autonomic control: effects of sleep debt and circadian phase / A. U. Viola, L.M. James, S. Archer [et al.] // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. – 2008. – Vol. 295 (5). – P. 2156–2163.
419. *PER3* polymorphism predicts cumulative sleep homeostatic but not neurobehavioral changes to chronic partial sleep deprivation / N. Goel, S. Banks, E. Mignot [et al.] // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4 (6). – P. e5874.
420. Phillips, B.A. Correlates of sleep complaints in adults: The ARIC Study / B.A. Phillips, D. Mannino // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2005. – Vol. 1. – P. 277–283.
421. Phillips, B. Does insomnia kill? / B. Phillips, D. Mannino // *Sleep*. – 2005. – Vol. 28 (8). – P. 965–971.
422. Physical Activity and Sex Modulate Obesity Risk Linked to 3111T/C Gene Variant of the *CLOCK* Gene in an Elderly Population: The SUN Project / C. Galbete, R. Contreras, J.A. Martínez [et al.] // *Chronobiology International*. – 2012. – Vol. 29 (10). – P. 1397–1404.
423. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways / S. Pandi-Perumal, I. Trakht, V. Srinivasan [et al.] // *Progress in Neurobiology*. – 2008. – Vol. 85 (3). – P. 335–353.
424. Pigarev, I.N. Evidence for asynchronous development of sleep in cortical areas / I.N. Pigarev, S. Kastner // *Neuroreport*. – 1997. – Vol. 8 (11). – P. 2557–2560.
425. Plasma Coenzyme Q10 levels and Postmenopausal Breast Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study / W. Chai, R.V. Cooney, A.A. Franke [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. – 2010. – Vol. 19 (9). – P. 2351–2356.
426. Polo-Kantola, P. Sleep problems in midlife and beyond / P. Polo-Kantola // *Maturitas*. – 2011. – Vol. 68. – P. 224–232.
427. Predictors of sleep quality in women in the menopausal transition / G.W. Pien, M.D. Sammel, E.W. Freeman [et al.] // *Sleep*. – 2008. – Vol. 31. – P. 991–999.

428. Prevalence and severity of menopause symptoms and associated factors across menopause status in Korean women / G.Yim, Y. Ahn, Y. Chang [et al.] // *Menopause*. – 2015. – Vol. 22. – P. 1108–1116.
429. Prevalence of climacteric symptoms comparing perimenopausal and postmenopausal Chinese women / X. Ruan, Y. Cui, J. Du, A.O. Mueck // *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*. – 2017. – Vol. 38 (3). – P. 161–169.
430. Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review / M.R. Islam, P. Gartoulla, R.J. Bell [et al.] // *Climacteric*. – 2015. – Vol. 18. – P. 157–176.
431. Prevalence of metabolic syndrome and its association with lifestyle and cardiovascular biomarkers among postmenopausal women in Western Algeria / A. Khalfa, A. Tiali, L. Zemour [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2017. – Vol. 138 (2). – P. 201–206.
432. Principal lifetime occupation and sleep quality in the elderly / C. Geroldi, G.B. Frisoni, R. Rozzini [et al.] // *Gerontology*. – 1996. – Vol. 42. – P. 163–169.
433. Prinz, P.N. Sleep impairments in healthy seniors: roles of stress, cortisol, and interleukin-1 beta / P.N. Prinz, S.L. Bailey, D.L. Woods // *Chronobiology International*. – 2000. – Vol. 17. – P. 391–404.
434. Promotion of non-rapid eye movement sleep and activation of reticular thalamic neurons by a novel MT2 melatonin receptor ligand / R. Ochoa-Sanchez, S. Comai, B. Lacoste [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2011. – Vol. 31 (50). – P. 18439–18452.
435. Prospective Study on Salivary Evening Melatonin and Sleep before and after Pinealectomy in Humans / H. Slawik, M. Stoffel, L. Riedl [et al.] // *Journal of Biological Rhythms*. – 2016. – Vol. 31 (1). – P. 82–93.
436. Qian, J. Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease / J. Qian, F.A. Scheer // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – Vol. 27 (5). – P. 282–293.

437. Quantitative determination of estrone by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in subcutaneous adipose tissue from the breast in postmenopausal women / V. Vihma, F. Wang, H. Savolainen-Peltonen [et al.] // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2016. – Vol. 155 (Pt A). – P. 120–125.
438. Race and financial strain are independent correlates of sleep in midlife women: the SWAN sleep study / M.H. Hall, K.A. Matthews, H.M. Kravitz [et al.] // *Sleep*. – 2009. – Vol. 32 (1). – P. 73–82.
439. Race / ethnicity in biomedical research and clinical practice / L. Feller, R. Ballyram, R. Meyerov [et al.] // *SADJ*. – 2014. – Vol. 69 (6). – P. 272–274.
440. Racial differences in the time-course oxidative stress responses to acute exercise / D.L. Fearheller, K.M. Diaz, K.M. Sturgeon [et al.] // *Journal of Exercise Physiology*. – 2011. – Vol. 14 (1). – P. 49–59.
441. Racial / ethnic differences in sleep disorders and reporting of trouble sleeping among women of childbearing age in the United States / M. Amyx, X. Xiong, Y. Xie, P. Buekens // *Maternal and Child Health Journal*. – 2016. – Vol. 21. – P. 306–314.
442. Racial / ethnic differences in sleep disturbances: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) / X. Chen, R. Wang, P. Zee [et al.] // *Sleep*. – 2015. – Vol. 38 (6). – P. 877–888.
443. Rajaratnam, S.M.W. Sleep loss and circadian disruption in shift work: health burden and management / S.M.W. Rajaratnam, M.E. Howard, R.R. Grunstein // *The Medical Journal of Australia*. – 2013. – Vol. 199 (8). – P. 11–15.
444. Ralls, F.M. Roles of gender, age, race/ethnicity, and residential socioeconomics in obstructive sleep apnea syndromes / F.M. Ralls, M. Grigg-Damberger // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2012. – Vol. 18. – P. 568–573.
445. Rechtschaffen, A. Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Criteria for the Scoring of Stages of Sleep and Wakefulness of Human Subjects. NIH publication No 204 / A. Rechtschaffen, A. Kales. – Washington, DL : US Government Printing Office, 1968, P. 212.

446. Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome / A. Sassani, L.J. Findley, M. Kryger [et al.] // *Sleep*. – 2004. – Vol. 27 (3). – P. 453–458.
447. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin / C. Rodriguez, J.C. Mayo, R.M. Sainz [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2004. – Vol. 36. – P. 1–9.
448. Reimund, E. The free radical flux theory of sleep / E. Reimund // *Medical Hypotheses*. – 1994. – Vol. 43. – P. 231–233.
449. Relationship of morningness-eveningness questionnaire score to melatonin and sleep timing, body mass index and atypical depressive symptoms in peri- and post-menopausal women / C.J. Meliska, L.F. Martinez, A.M. Lopez [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2011. – Vol. 188 (1). – P. 88–95.
450. Relationships between menopausal and mood symptoms and EEG sleep measures in a multi-ethnic sample of middle-aged women: the SWAN sleep study / H.M. Kravitz, E. Avery, M.F. Sowers [et al.] // *Sleep*. – 2011. – Vol. 34 (9). – P. 1221–1232.
451. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial / F.A. Scheer, C.J. Morris, J.I. Garcia [et al.] // *Sleep*. – 2012. – Vol. 35. – P. 1395–1402.
452. Reppert, S. M. Coordination of circadian timing in mammals / S.M. Reppert, D.R. Weaver // *Nature*. – 2002. – Vol. 418 (6901). – P. 935–941.
453. Reyes, M.R. Estrogens are potentially the only steroids with an antioxidant role in pregnancy: in vitro evidence / M.R. Reyes, A. Sifuentes-Alvarez, B. Lazalde // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2006. – Vol. 85 (9). – P. 1090–1093.
454. Rhythmic histone acetylation underlies transcription in the mammalian circadian clock / J.P. Etchegaray, C. Lee, P.A. Wade [et al.] // *Nature*. – 2003. – Vol. 421 (6919). – P. 177–182.

455. Risk factors for incident chronic insomnia: a general population prospective study / R. Singareddy, A.N. Vgontzas, J. Fernandez-Mendoza [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2012. – Vol. 13. – P. 346–353.

456. Risk factors for sleep disturbances in older adults: evidence from prospective studies / S.F. Smagula, K.L. Stone, A. Fabio, J.A. Cauley // *Sleep Medicine Reviews*. – 2016. – Vol. 25. – P. 21–30.

457. Roberts, R.E. Prospective data on sleep complaints and associated risk factors in an older cohort / R.E. Roberts, S.J. Shema, G.A. Kaplan // *Psychosomatic medicine*. – 1999. – Vol. 61. – P. 188–196.

458. Rodrigues, S.M.O. Menopause and sleep disorders: does peri and post menopause influence the development of OSA and/or insomnia? / S.M.O. Rodrigues, R.M.F. Fonseca // *Journal of Cardiology & Current Research*. – 2014. – Vol. 1. – P. 00017.

459. Role of free radicals in menopausal distress / K.S. Arora, N. Gupta, R.A. Singh [et al.] // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2009. – Vol. 3. – P. 1900–1902.

460. Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications / S.R. Pandi-Perumal, V. Srinivasan, D.W. Spence, D.P. Carinali // *CNS Drugs*. – 2007. – Vol. 21 (12). – P. 995–1018.

461. Roth, U.D. Melatonin deficiencies in women / U.D. Roth, J. Herold // *Maturitas*. – 2002. – Vol. 15 (1). – P. 85–104.

462. Saderi, N. Alteration of biological rhythms causes metabolic diseases and obesity / N. Saderi, C. Escobar, R. Salgado-Delgado // *Revue Neurologique*. – 2013. – Vol. 57 (2). – P. 71–78.

463. Sahar, S. Regulation of metabolism: the circadian clock dictates the time / S. Sahar, P. Sassone-Corsi // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – Vol. 23 (1). – P. 1–8.

464. Sakakibara, H. Cephalometric abnormalities in nonobese and obese patients with obstructive sleep apnea / H. Sakakibara, M. Tong, K. Matsushita [et al.] //

European Respiratory Journal. – 1999. – Vol. 13. – P. 403–410.

465. Santoro, N. Menopausal symptoms and their management / N. Santoro, C.N. Epperson, S.B. Mathews // *Endocrinology and Metabolism Clinics North America*. – 2015. – Vol. 44 (3). – P. 497–515.

466. Sassarini, D.J. Depression in midlife women / D.J. Sassarini // *Maturitas*. – 2016. – Vol. 94. – P. 149–154.

467. Savard, J. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem / J. Savard, C.M. Morin // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – Vol. 1. – P. 895–908.

468. Scheduled bright light for treatment of insomnia in older adults / L. Friedman, J.M. Zeitzer, C. Kushida [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2009. – Vol. 57 (3). – P. 441–452.

469. Schwab, R.J. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging / R.J.Schwab, M. Pasirstein, R. Pierson // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2003. – Vol. 168. – P. 522–530.

470. Scott, E.M. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man / E.M. Scott, A.M. Carter, P.J. Grant // *International Journal of Obesity*. (Lond). – 2008. – Vol. 32 (4). – P. 658–662.

471. Serial coronary angrographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis / H.N. Hodis, W.J. Mack, L. Ladree [et al.] // *JAMA*. – 1995. – Vol. 273. – P. 1849–1854.

472. Serum lipid peroxide levels and erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity in premenopausal and postmenopausal women / G. Bednarek-Tupikowska, A. Bohdanowicz-Pawlak, B. Bidzinska [et al.] // *Gynecology Endocrinology*. – 2001. – Vol. 15 (4). – P. 298–303.

473. Serum paraoxonase, arylesteraseactivity and oxidative status in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) / E. Baysal, S. Taysi, N. Aksoy [et al.] // *European Reviews for Medical and Pharmacological Science*. – 2012. – Vol. 16. – P. 770–774.

474. Sex differences in phase angle of entrainment and melatonin amplitude in humans / S.W. Cain, C.F. Dennison, J.M. Zeitzer [et al.] // *Journal of Biological Rhythms*. – 2010. – Vol. 25. – P. 288–296.
475. Sex hormones modulate circulating antioxidant enzymes: impact of estrogen therapy / F. Bellanti, M. Matteo, T. Rollo [et al.] // *Redox Biology*. – 2013. – Vol. 1. – P. 340–346.
476. Savard, J. Insomnia / J. Savard, S. Simard, C. Morin // *Formulation and treatment in clinical health psychology*. In A. Nikcevic, A. Kuczmierczyk, M. Bruch (Eds). – London: Routledge, 2006. – P. 61–86.
477. Shaver, J.L. Sleep and menopause: a narrative review / J.L. Shaver, N.F. Woods // *Menopause*. – 2015. – Vol. 22. – P. 899–915.
478. Shibui, K. Melatonin rhythms in delayed sleep phase syndrome / K. Shibui, M. Uchiyama, M. Okawa // *Journal of Biological Rhythms*. – 1999. – Vol. 14. – P. 72–76.
479. Short sleep duration is associated with insulin resistance independent of adiposity in Chinese adult twins / R. Liu, P.C. Zee, R.D. Chervin [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2011. – Vol. 12 (9). – P. 914–919.
480. Short sleep duration combined with obstructive sleep apnea is associated with visceral obesity in Korean adults / N.H. Kim, S.K. Lee, C.R. Eun [et al.] // *Sleep*. – 2013. – Vol. 36. – P. 723–729.
481. Short-term total sleep deprivation in the rat increases antioxidant responses in multiple brain regions without impairing spontaneous alternation behavior / L. Ramanathanl, S. Hu, S.A. Frautschy, J.M. Siegel // *Behavioural Brain Research*. – 2010. – Vol. 207 (2). – P. 305–309.
482. Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrom: a systematic review and meta-analysis / B. Xi, D. He, M. Zhang [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2014. – Vol. 18. – P. 293–297.

483. Singh, S. Oxidative stress and superoxide dismutase (SOD) activity in postmenopausal women / S. Singh, S. Singh, B. Kumar // *International Journal of Science and Research*. – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 819–821.
484. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem / L. Ramanathan, C.S. Gulyani, R. Nienhuis, J.M. Siegel // *Neuroreport*. – 2002. – Vol. 13 (11). – P. 1387–1390.
485. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition / H.M. Kravitz, P.A. Ganz, J. Bromberger [et al.] // *Menopause*. – 2003. – Vol. 10. – P. 19–28.
486. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study / E. Shahar, C.W. Whitney, S. [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2001. – Vol. 163 (1). – P. 19–25.
487. Sleep disorders in African Americans and Caucasian Americans: a meta-analysis / M.E. Rutter, J. DeCoster, L. Jacobs, K.L. Lichstein // *Behavioral Sleep Medicine*. – 2010. – Vol. 8 (4). – P. 246–259.
488. Sleep disorders in postmenopausal women / J. Shazia, A. Masters-Osarilov, I. Salifu [et al.] // *Journal of Sleep Disorders Therapy*. – 2015. – Vol. 4. – P. 1000212.
489. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women / H.M. Kravitz, X. Zhao, J.T. Bromberger [et al.] // *Sleep*. – 2008. – Vol. 1. – P. 979–990.
490. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia / D.E. Hachul, H. Campos, L.C. Brandao [et al.] // *Climacteric*. – 2006. – Vol. 9. – P. 312–319.
491. Sleep disturbances, quality of life, and ethnicity: the sleep heart health study / C.M. Baldwin, A. Ervin, M.Z. [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2010. – Vol. 6 (2). – P. 176–183.
492. Sleep duration and central obesity in women: differences between short sleepers and long sleepers / J. Theorell-Haglow, L. Berglund, C. Janson, E. Lindverg //

Sleep Medicine. – 2012. – Vol. 13. – P. 1079–1085.

493. Sleep in America: role of racial/ethnic differences / B. Adenekan, A. Pandey, S. McKenzie [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2013. – Vol. 17. – P. 255–262.

494. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy / J. Montplaisir, J. Lorrain, R. Denesle, D. Petit // *Menopause*. – 2001. – Vol. 8. – P. 10–16.

495. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms / L. Lampio, P. Polo-Kantola, O. Polo [et al.] // *Menopause*. – 2014. – Vol. 21 (11). – P. 1217–1224.

496. Sleep patterns and stability in perimenopausal women / J. Shaver, E. Giblin, M. Lentz [et al.] // *Sleep*. – 1988. – Vol. 11. – P. 556–561.

497. Sleep quality and diurnal preference in a sample of young adults: associations with 5HTTLPR, PER3, and CLOCK 3111 / N.L. Barclay, T.C. Eley, J. Mill [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. – 2011. – Vol. 156B (6). – P. 681–690.

498. Sleep quality and sleep problems in Mexican Americans aged 75 and older / S. Pedraza, S. Al Snih, K.J. Ottenbacher [et al.] // *Aging clinical and experimental research*. – 2012. – Vol. 24. – P. 391–397.

499. Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women / L.E. Hollander, E.W. Freeman, M.D. Sammel [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2001. – Vol. 98 (3). – P. 391–397.

500. Sleep quality, morningness–eveningness preference, mood profile, and levels of serum melatonin in migraine patients: a case–control study / H.H. Kozak, M. Boysan, A.U. Uca [et al.] // *Acta Neurologica Belgica*. – 2016. – Vol. 117 (1). – P. 111–119.

501. Sleep symptoms, race/ethnicity, and socioeconomic position / M.A. Grandner, M.E.R. Petrov, P. Rattanaumpawan [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2013. – Vol. 9 (9). – P. 897–905.

502. Socioeconomic status and health: the role of sleep / P.J. Moore, N.E. Adler, D.R. Williams, J.S. Jackson // *Psychosomatic Medicine*. – 2002. – Vol. 64. – P. 33.
503. Spaeth, A.M. Managing neurobehavioral capability when social expediency trumps biological imperatives / A.M. Spaeth, N. Goel, D.F. Dinges // *Progress in Brain Research*. – 2012. – Vol. 199. – P. 377–398.
504. Spielman A. A behavioral perspective on insomnia treatment / A. Spielman, L. Caruso, P. Glovinsky // *Psychiatric Clinic of North America*. – 1987. – Vol. 10. – P. 541–553.
505. Stress hormones, sleep deprivation and cognition in older adults / M. Maggio, E. Colizzi, A. Fisichella [et al.] // *Maturitas*. – 2013. – Vol. 76 (1). – P. 22–44.
506. Suarez, E. Self-reported symptoms of sleep disturbance and inflammation, coagulation, insulin resistance and psychosocial distress: evidence for gender disparity / E. Suarez // *Brain Behavior and Immunity*. – 2008. – Vol. 22. – P. 960–968.
507. Suggestive evidence for association of the circadian genes *PERIOD3* and *ARNTL* with bipolar disorder / C.M. Nievergelt, D.F. Kripke, T.B. Barrett [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. – 2006. – Vol. 141 (3). – P. 234–241.
508. Takahashi, J.S. Molecular Architecture of the Circadian Clock in Mammals / J.S. Takahashi // *A Time for Metabolism and Hormones*; P. Sassone-Corsi, Y. Christen eds. – Cham (CH) : Springer, 2016. – P. 13–24.
509. Takeda, N. The role of clock genes and circadian rhythm in the development of cardiovascular diseases / N. Takeda, K. Maemura // *Cellular and Molecular Life Science*. – 2015. – Vol. 72 (17). – P. 3225–3234.
510. Tarquini, R. Clock Genes, Metabolism, and Cardiovascular Risk / R. Tarquini, G. Mazzoccoli // *Heart Failure Clinics*. – 2017. – Vol. 13 (4). – P. 645–655.
511. Tasali, E. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolic and inflammation / E. Tasali, M.S. Ip // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2008. – Vol. 5. – P. 207–217.
512. Tashiro, C. The Meaning of Race in Health Care and Research - Part 1:

The Impact of History / C. Tashiro // *Pediatric Nursing*. – 2005. – Vol. 31 (3). – P. 208–210.

513. Thamaraiselvi, K. Effect of increase in duration of REM sleep deprivation on lipid peroxidation / K. Thamaraiselvi, D.C. Mathangi, A.S. Subhashini // *International Journal Biological and Medical Research*. – 2012. – Vol. 3 (2). – P. 1754–1759.

514. The age-associated decline of androgens in reproductive age and menopausal Black and White women / J.B. Spencer, M. Klein, A. Kumar, R. Azziz // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – Vol. 92 (12). – P. 4730 – 4733.

515. The association of depression status with menopause symptoms among rural midlife women in China / H. Zang, L. He, Y. Chen [et al.] // *African Health Science*. – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 97–104.

516. The benefits of hormone replacement therapy on plasma and platelet antioxidant status and fatty acid composition in healthy postmenopausal women / C. Gokkusu, G. Tata, E. Ademoğlu, S. Tamer // *Platelets*. – 2010. – Vol. 21 (6). – P. 439–444.

517. The cumulative cost of additional wakefulness: dose_response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation / H.P. Van Dongen, G. Maislin, J.M. Mullington, D.F. Dinges // *Sleep*. – 2003. – Vol. 26 (2). – P. 117–126.

518. The effects of hormone replacement therapy on sleep disordered breathing in postmenopausal women: a pilot study / R. Manber, T.F. Kuo, N. Cataldo, I.M. Colrain // *Sleep*. – 2003. – Vol. 26. – P. 163–168.

519. The effects of long-term sleep deprivation on the long-term potentiation in the dentate gyrus and brain oxidation status in rats / C. Suer, N. Dolu, A.S. Artis [et al.] // *Neuroscience Research*. – 2011. – Vol. 70. – P. 71–77.

520. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study / J.

Abdulnour, E. Doucet, M. Brochu [et al.] // *Menopause*. – 2012. – Vol. 19. – P. 760–767.

521. The effect of vitamin A supplementation on thyroid function in premenopausal women / M.A. Farhangi, S.A. Keshavarz, M. Eshraghian [et al.] // *Journal of the American College of Nutrition*. – 2012. – Vol. 31 (4). – P. 268–274.

522. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review / A. Agarwal, A. Aponte-Mellado, B.J. Premkumar [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2012. – Vol. 10. – P. 49.

523. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease / J.S. Takahashi, H.K. Hong, C.H. Ko [et al.] // *Nature Reviews Genetics*. – 2008. – Vol. 9 (10). – P. 764–775.

524. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence / D. Riemann, R. Spiegelhadler, B. Feige [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2010. – Vol. 14. – P. 19–31.

525. The impact of the sleep apnea syndrome on oxidant-antioxidant balance in the blood of overweight and obese patients / E. Wysocka, S. Cofta, M. Cymerys [et al.] // *Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2008. – Vol. 59 (6). – P. 761–769.

526. The natural history of insomnia in the Ibadan study of ageing / O. Gureje, B.D. Oladeji, T. Abiona [et al.] // *Sleep*. – 2011. – Vol. 34. – P. 965–973.

527. The prevalence of fibromyalgia: a literature review / A.B. Cavalcante, J.F. Sauer, S.D. Chalot [et al.] // *Revista Brasileira de Reumatologia*. – 2006. – Vol. 46. – P. 40–48.

528. The relation between smoking and sleep: the influence of smoking level, health, and psychological variables / B.W. Riedel, H.H. Durrence, K.L. Lichstein [et al.] // *Behavioral Sleep Medicine*. – 2004. – Vol. 2. – P. 63–78.

529. The relationship between insomnia and mortality among community-dwelling older women / M. Althuis, L. Fredman, P. Langenberg, J. Magaziner // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1998. – Vol. 46. – P. 1270–1273.

530. The relationship of self-reported sleep disturbance, mood, and menopause

in a community study / M.H. Cheng, C.Y. Hsu, S.J. Wang [et al.] // *Menopause*. – 2008. – Vol. 15. – P. 958–962.

531. The 3111 Clock gene polymorphism is not associated with sleep and circadian rhythmicity in phenotypically characterized human subjects / D.L. Robilliard, S.N. Archer, J. Arendt [et al.] // *Journal of Sleep Research*. – 2002. – Vol. 11. – P. 305–312.

532. The 3111T/C polymorphism interacts with stressful life events to influence patterns of sleep in females / N. Antypa, L. Mandelli, F.A. Nearchou [et al.] // *Chronobiology International*. – 2012. – Vol. 29 (7). – P. 891–897.

533. The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample / K. Mishima, T. Tozawa, K. Satoh [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. – 2005. – Vol. 133B. – P. 101–104.

534. The 3111T/C polymorphism of the CLOCK gene confers a predisposition to a lifetime lower body weight in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa: a preliminary study / A. Tortorella, P. Monteleone, V. Martiadis [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. – 2007. – Vol. 144. – P. 992–995.

535. Three circadian clock genes *Perl*, *Arntl*, and *Npas2* contribute to winter depression / T. Partonen, J. Treutlein, A. Alpmann [et al.] // *Annals of Medicine*. — 2007. – Vol. 39 (3). – P. 229–238.

536. Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism / A. Jha, S.K. Sharma, N. Tandon [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2006. – Vol. 7. – P. 55–61.

537. Touitou, Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance / Y. Touitou // *Experimental Gerontology*. – 2001. – Vol. 36. – P. 1083–1100.

538. Trends in oxidative aging theories / F.L. Muller, M.S. Lustgarten, Y. Jang [et al.] // *Free radical biology & Medicine*. – 2007. – Vol. 43. – P. 477–503.

539. Turek, F.W. Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists / F.W. Turek, M.U. Gillette // *Sleep Medicine*. – 2004. – Vol. 5. – P. 523–532.
540. Understanding weight gain in menopause / S.R. Davis, C. Castelo-Branco, P. Chedraui [et al.] // *Climateric*. – 2012. – Vol. 15. – P. 419–429.
541. Vanwesenbeeck, I. 'Menopausal symptoms': associations with menopausal status and psychosocial factors / I. Vanwesenbeeck, P. Vennix, H. van de Wiel // *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*. – 2001. – Vol. 22 (3). – P. 149–158.
542. Variants in circadian genes and prostate cancer risk: a population-based study in China / L.W. Chu, Y. Zhu, K. Yu [et al.] // *Prostate Cancer Prostatic Disorders*. – 2008. – Vol. 11 (4). – P. 342–348.
543. Vascular endothelial growth factor D is dispensable for development of the lymphatic system / M.E. Baldwin, M.M. Halford, S. Roufail [et al.] // *Molecular and Cellular Biology*. – 2005. – Vol. 25. – P. 2441–2449.
544. Vasomotor and depression symptoms may be associated with different sleep disturbance patterns in postmenopausal women / E. Voursoura, A.C. Spyropoulou, K.L. Koundi [et al.] // *Menopause*. – 2015. – Vol. 22 (10). – P. 1053–1057.
545. Vishnevsky, A. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea / A. Vishnevsky, P. Lavie // *Sleep*. – 2004. – Vol. 27 (1). – P. 123–128.
546. Vitamin A and retinol intakes and the risk of fractures among participants of the Women's Health Initiative Observational Study / G. Caire-Juvera, C. Ritenbaugh, J. Wactawski-Wende [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol. 89. – P. 323–330.
547. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women / D. Feskanich, V. Singh, W.C. Willett, G.A. Colditz // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287. – P. 47–54.

548. Voinescu, B. The rs1801260 *CLOCK* polymorphism, links to depression, insomnia and diurnal preference-preliminary findings from a Romanian sample / B. Voinescu, J. Thome, R. Orasan // *HVM Bioflux*. – 2009. – Vol. 1 (2). – P. 67–73.
549. Von Schantz, M. Phenotypic effects of genetic variability in human clock genes on circadian and sleep parameters / M. von Schantz // *Journal of Genetics*. – 2008. – Vol. 87 (5). – P. 513–519.
550. Vural, P. Effects of menopause and tibolone on antioxidants in postmenopausal women / P. Vural, C. Akgul, M. Canbaz // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2005. – Vol. 42 (3). – P. 220–223.
551. Waist circumference and postmenopause stages as the main associated factors for sleep apnea in women: a cross-sectional population-based study / D.N. Polesel, C. Hirotsu, K.T. Nozoe [et al.] // *Menopause*. – 2015. – Vol. 22. – P. 835–844.
552. Who reports insomnia? Relationships with age, sex, ethnicity, and socioeconomic deprivation / S.J. Paine, P.H. Gander, R. Harris, P. Reid // *Sleep*. – 2004. – Vol. 27. – P. 1163–1169.
553. Wood, P.B. Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain / P.B. Wood // *Medical Hypotheses*. – 2004. – Vol. 62 (3). – P. 420–424.
554. Woods, N.F. Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle midlife womens health study / N.F. Woods, E.S. Mitchell // *Sleep*. – 2010. – Vol. 33 (4). – P. 539–549.
555. Woodward, S. The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep / S. Woodward, R.R. Freedman // *Sleep*. – 1994. – Vol. 17. – P. 497–501.
556. Xu, Q. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis / Q. Xu, C.P. Lang // *Menopause*. – 2014. – Vol. 21 (12). – P. 1301–1318.
557. Ye, L. Gender differences in the clinical manifestation of obstructive sleep apnea / L. Ye, G.W. Pien, T.E. Weaver // *Sleep Medicine*. – 2009. – Vol. 10. – P. 1075–1084.
558. Yihua, L. Coronary Artery Disease in Premenopausal and Postmenopausal

Women. / L. Yihua, J. Yun, Z. Dongshen // *International Heart Journal*. – 2017. – Vol. 58 (2). – P. 174–179.

559. Yochum, L.A. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women / L.A. Yochum, A.R. Folsom, L.H. Kushi // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2000. – Vol. 72. – P. 476–483.

560. Young, T. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults / T. Young, M. Palta, J. Dempsey // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 328. – P. 1230–1235.

561. Zee, P.C. The brains master circadian clock: Implications and opportunities for therapy of sleep disorders / P.C. Zee, P. Manthena // *Sleep Medicine Reviews*. – 2007. – Vol. 11 (1). – P. 59–70.

562. Zhang, B. Sex differences in insomnia: a meta-analysis 2 / B. Zhang, Y.K. Wing // *Sleep*. – 2006. – Vol. 29. – P. 85–93.

563. Zhang, W.X. Regulation of reproduction by the circadian rhythms / W.X. Zhang, S.Y. Chen, C. Liu // *Acta Physiologica Sinica*. – 2016. – Vol. 68 (6). – P. 799–808.

564. Zhdanova, I.V. Melatonin, circadian rhythms, and sleep / I.V. Zhdanova, V. Tucci // *Current Treatment Options in Neurology*. – 2003. – Vol. 5 (3). – P. 225–229.

565. Ziaei, S. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women / S. Ziaei, A. Kazemnejad, M. Zareai // *Gynecology and Obstetric Investigation*. – 2007. – Vol. 64 (4). – P. 204–207.

566. Zubrzycka, M. Substance P: transmitter of nociception (Mini review) / M. Zubrzycka, A. Janecka // *Endocrinology Regular*. – 2000. – Vol. 34 (4). – P. 195–201.