

*На правах рукописи*

**СЕМЁНОВА**  
**Наталья Викторовна**

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

**14.03.03- патологическая физиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Иркутск – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск).

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН  
доктор медицинских наук

*Колесникова Любовь Ильинична  
Мадаева Ирина Михайловна*

**Официальные оппоненты:**

*Дубровина Валентина Ивановна*, доктор биологических наук  
(Федеральное казённое учреждение здравоохранения «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, лаборатория патофизиологии, заведующая).

*Константинов Юрий Михайлович*, доктор биологических наук, профессор  
(Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский институт физиологии и биохимии растений Сибирского отделения Российской академии наук, лаборатория генетической инженерии растений, заведующий).

*Ковров Геннадий Васильевич*, доктор медицинских наук, профессор  
(Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Научно-исследовательский отдел неврологии научно-технологического парка биомедицины, главный научный сотрудник).

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и на сайте <http://health-family.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук

*Гребенкина Людмила Анатольевна*

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **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]. 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]. 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]. Основная часть исследований, результаты которых неоднозначны, 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].

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 locomotor 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. Ряд исследований показал взаимосвязь данного полиморфизма с хронотипом человека [Katzenberg D. et al., 1998; Mishima K. et al., 2005; Friedman L. et al., 2009; Choub A. et al., 2011] и инсомническими расстройствами [Serretti A. et al., 2003; Benedetti F. et al., 2007], другими работами эти ассоциации не подтверждены [Robilliard D.L. et al., 2002; Pedrazzoli M. et al., 2007; 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 клинико-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 дислиппротеидемия 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  $\alpha$ -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 антиоксидантного 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 г.), НШ-494.2012.7 (2012-2013 г.)), 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), спектрофлуорометрические (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 дислипидемии 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, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, из которых 19 – в изданиях международной базы Web of Science, 27 – международной базы Scopus; 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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

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):

1. женщины репродуктивного возраста, этническая группа - русские (n=37, средний возраст -  $26,31 \pm 0,27$  лет, ИМТ -  $23,34 \pm 1,21$  кг/м<sup>2</sup>);
2. женщины репродуктивного возраста, этническая группа - бурятки (n=20, средний возраст -  $29,21 \pm 1,91$  лет, ИМТ -  $24,32 \pm 1,29$  кг/м<sup>2</sup>);
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/м<sup>2</sup>);
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/м<sup>2</sup>);
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/м<sup>2</sup>);
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/м<sup>2</sup>);
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/м<sup>2</sup>);
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/м<sup>2</sup>);
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/м<sup>2</sup>);
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/м<sup>2</sup>);
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/м<sup>2</sup>);
12. женщины в постменопаузе без нарушений сна, этническая группа - бурятки (n=29, средний возраст -  $56,0 \pm 5,12$  лет, ИМТ -  $27,44 \pm 3,07$  кг/м<sup>2</sup>);
13. женщины в постменопаузе с инсомнией, этническая группа - бурятки (n=40, средний возраст -  $55,94 \pm 3,55$  лет, ИМТ -  $27,93 \pm 3,83$  кг/м<sup>2</sup>);
14. женщины в постменопаузе с инсомнией + СОАС, этническая группа - бурятки (n=38, средний возраст -  $56,65 \pm 4,31$  лет, ИМТ -  $32,76 \pm 4,24$  кг/м<sup>2</sup>).

**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: оценка состояния эндометрия, нефункциональность эндометрия: несоответствие структуры и толщины эндометрия, соответствующего 1 и 2 фазам менструального цикла; 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.
- УЗ-критерии: тонкий нефункциональный эндометрий, М-эхо 0.3 см. или меньше; 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) (International Classification of Sleep Disorders, 2010).

**Критериями исключения** были: применение заместительной гормонотерапии; 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.

Данное исследование проводилось в строгом соответствии с Хельсинкской 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.

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

- 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.

- Тест для оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) (Savard M.-H., 2006).

- Анкета для скрининга апноэ во время сна (Вейн А.М. и др., 2002) для количественной оценки риска наличия СОАС.
- Шкала оценки дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) для количественной оценки степени дневной сонливости.
- Модифицированный менопаузальный индекс - менопаузальный индекс Куппермана (1959) в модификации Е.В.Уваровой (1983) - для количественной оценки выраженности климактерического синдрома.

Объективный осмотр включал оценку физического развития по ИМТ (ИМТ = вес тела в кг/рост в м<sup>2</sup>), согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (1997), измерение уровня АД в соответствии с рекомендациями ВНОК (2004), температуры тела. Проводился осмотр молочных желез и гинекологическое обследование, онкоцитология, УЗИ ОМТ.

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°C. Забор слюнной жидкости производился в зимнее время года (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.

В качестве материала для биохимических исследований использовали сыворотку, плазму крови и гемолитат, приготовленный из эритроцитов. Забор крови для гормональных и 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; холестерол липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) = ОХС – (ХСЛПВП + ХСЛПОНП); коэффициент атерогенности (КА) = (ОХС – ХСЛПВП) / ХСЛПВП.

Определение содержания субстратов ПОЛ - изолированных двойных связей (Дв.св.), а также диеновых конъюгатов (ДК) и кетодиенов и сопряженных триенов (КД-СТ) проводили по методу Волчегорского И.А. и др. (1989), 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:  $K=2,2 \cdot 10^5 \text{ Моль}^{-1} \text{ СМ}^{-1}$ . Содержание субстратов с сопряженными Дв.св, КД-СТ выражали в усл. ед., ДК - в мкмоль/л. Содержание ТБК-АП определяли по методу Гаврилова В.Б. и др. (1987). Концентрацию ТБК-АП выражали в мкмоль/л. Активность супероксиддисмутазы (СОД) измеряли на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония) при  $\lambda=320 \text{ нм}$  методом Misra Н.Р., Fridovich I. (1972). Активность СОД выражали в усл.ед. Оценку общей АОА крови проводили по методу Клебанова Г.И. и др. (1988) на спектрофотометре СФ-56 (Россия) и выражали в усл. ед. Определение  $\alpha$  - токоферола и ретинола проводили флуориметрическим методом Черняускене Р.Ч. и др. (1984) на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония). Содержание  $\alpha$  - токоферола и ретинола выражали в мкмоль/л. Измерения содержания восстановленного и окисленного глутатиона проводили флуориметрическим методом Hissin P.Y., Hilf R. (1976). Концентрацию GSH и GSSG выражали в ммоль. Расчет коэффициента окислительного стресса (КОС) (Колесникова Л.И. и др., 2014), производили по формуле:

$$\text{КОС} = \frac{(\text{ДВ.СВ.}i/\text{ДВ.СВ.}n) \cdot (\text{ДК}i/\text{ДК}n) \cdot (\text{КД-СТ}i/\text{КД-СТ}n) \cdot (\text{ТБК-АП}i/\text{ТБК-АП}n)}{(\text{СОД}i/\text{СОД}n) \cdot (\text{GSH}i/\text{GSH}n) \cdot (\text{А}i/\text{А}n) \cdot (\text{Е}i/\text{Е}n)}$$

i – показатели обследуемого пациента

n – среднегрупповые показатели контрольной группы

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 перекисидации липидов и менее эффективна система антиоксидантной защиты у обследуемого пациента.

Для молекулярно-генетического исследования использовалась венозная кровь, из которой выделяли геномную ДНК сорбентным методом при помощи набора «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва). Полученные образцы ДНК хранили при  $-20^\circ \text{ С}$ . 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.

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, стандартное отклонение, медиана, 25-й и 75-й процентиль. Качественные признаки представлялись в виде абсолютных величин и частоты событий (процента наблюдений), их сравнение проводили с помощью критерия  $\chi^2$  (для двух независимых переменных). Распределение генотипов исследованного полиморфизма гена *Clock* проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. 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. Для анализа внутригрупповых взаимосвязей количественных признаков применяли корреляционный анализ Спирмана с определением коэффициента корреляции (r) и многомерный метод кластеров. Для классификации полученных результатов, оценки качества классификации и выбора наиболее информативных признаков был использован многофакторный дискриминантный анализ.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Анализ клинико-anamnestических данных у обследованных женщин**

Анализ данных анкетирования показал, что 61,2% представительниц русского этноса в перименопаузе и 65,5% в постменопаузе предъявляют жалобы на нарушения сна; у женщин бурятского этноса частота сомнологической патологии в перименопаузе составляет 63,5%, в постменопаузе – 72,9%.

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 ( $p < 0,05$ ). 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.

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. Среднее значение ISI в группе женщин в перименопаузе составило  $22,1 \pm 0,31$ , в постменопаузе –  $24,3 \pm 0,29$  ( $p > 0,05$ ). Суммарный балл по шкале оценки дневной сонливости Epworth у перименопаузальных пациенток составил  $18,4 \pm 0,63$ , у постменопаузальных женщин –  $19,2 \pm 0,49$  ( $p > 0,05$ ).

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.

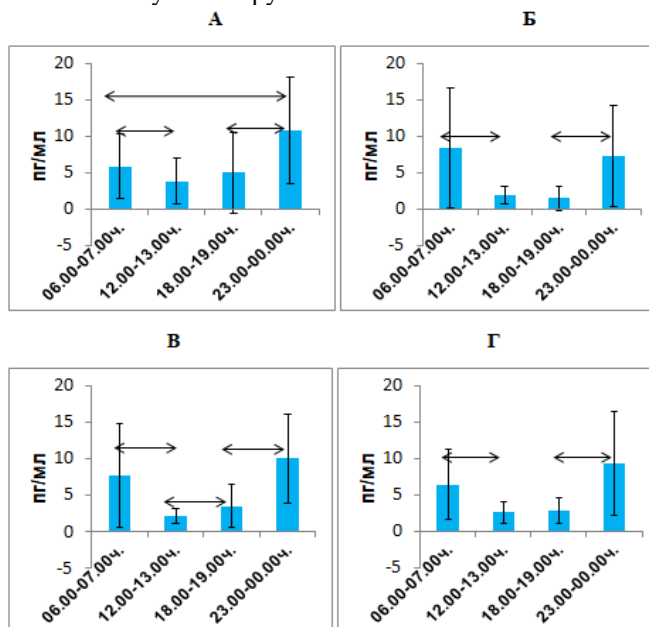
### **Особенности циркадных ритмов секреции мелатонина у женщин в климактерическом периоде**

Результаты исследования циркадных ритмов секреции мелатонина у женщин русской и бурятской этнических групп в климактерическом периоде без нарушений сна представлены на рисунке 1.

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 ( $p < 0,05$ ). 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.



**Рисунок 1** - 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;  $\longleftrightarrow$  -  $p < 0,05$ )

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.

Далее были проанализированы циркадные ритмы секреции мелатонина в разных фазах климактерического периода в зависимости от наличия нарушений сна. Результаты представительниц русского этноса представлены в таблице 1.

**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</i> <i>Me</i> <i>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:  $p < 0,05$

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 2). 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.

У пациенток бурятской этнической группы с нарушениями сна хронобиологические ритмы мелатонина имеют аналогичные с контрольными группами тенденции (таблица 2). Наибольший уровень мелатонина регистрируется в ночное и раннее утреннее время и составляет

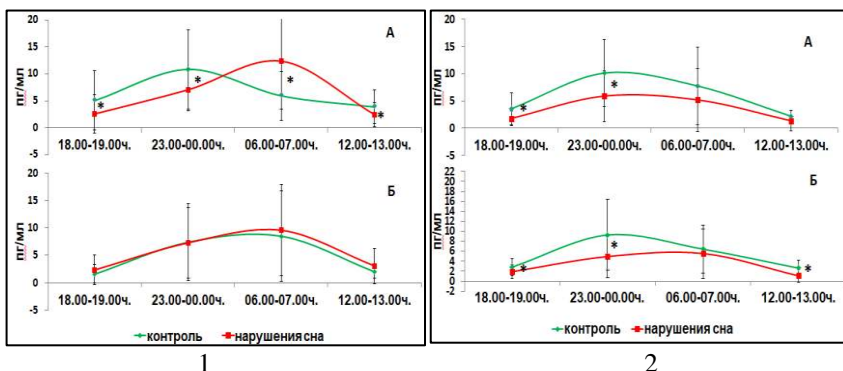
в перименопаузе  $5,90 \pm 4,67$  пг/мл и  $5,19 \pm 5,78$  пг/мл соответственно, в постменопаузе –  $4,96 \pm 4,30$  пг/мл и  $5,56 \pm 4,95$  пг/мл соответственно. При сравнении основных и контрольных групп между собой отмечено, что у перименопаузальных пациенток с нарушениями сна содержание мелатонина 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:  $p < 0,05$

Таким образом, у пациенток русского этноса нарушения сна в перименопаузе связаны с измененной секрецией мелатонина в течение суток, а именно смещением пика секреции гормона на ранние утренние часы. Представительницы бурятской этнической группы с инсомническими нарушениями имеют более низкий уровень мелатонина в вечернее и ночное время суток вне зависимости от фазы климактерия (рисунки 2).



**Рисунок 2** - Циркадная ритмика секреции мелатонина у женщин в разных фазах климактерического периода в зависимости от наличия нарушений сна (1 - русская этническая группа; 2 – бурятская этническая группа; А – перименопауза; Б – постменопауза; \* -  $p < 0,05$ )

### **Полиморфный вариант 3111T/C гена Clock у женщин в климактерическом периоде**

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 нарушениях сна, а также у женщин-буряток контрольной группы распределение генотипов в соответствовало закону распределения Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

Для полиморфного варианта 3111T/C гена *Clock* во всех исследуемых группах наиболее часто встречались носители гомозиготного генотипа 3111T/T. 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 ( $p < 0,05$ ). Наравне с этим, у русских женщин с нарушениями сна по сравнению с группой контроля чаще встречалась аллель 3111T ( $p < 0,05$ ). При расчете отношения шансов риска реализации инсомнических расстройств у женщин – носителей аллеля 3111T данный показатель составил  $OR = 1,78$  (95% CI: 1,16-2,75).

Сравнительный анализ распределения генотипов и аллелей полиморфного маркера 3111T/C гена *Clock* между этническими группами показал, что в выборке русских женщин значимо больше частота гетерозиготного 3111T/C генотипа ( $p < 0,05$ ), 3111C аллеля ( $p < 0,05$ ) и меньше частота гомозиготного 3111T/T генотипа ( $p < 0,05$ ).

**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

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 4. 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 не выявлено статистически достоверных различий гормона в изучаемых временных точках. 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 ( $p<0,05$ )).

**Таблица 4** - Уровень мелатонина у женщин русской и бурятской этнических групп – носителей разных генотипов полиморфизма *3111T/C* гена *Clock*

Уровень мелатонина, пг/мл	Контроль		Нарушения сна		Критерий значимости различий
	<i>3111T/T</i>	<i>3111T/C+</i> <i>3111C/C</i>	<i>3111T/T</i>	<i>3111T/C+</i> <i>3111C/C</i>	
	1	2	3	4	
<b>Русская этническая группа</b>					
6.00-7.00ч.	5,48±4,74	5,85±6,49	12,60±7,58	8,98±8,62	p1-3 p3-4
	6,86	3,80	10,20	5,88	
	1,48-8,07	0,30-9,79	7,00-17,30	1,40-15,70	
12.00-13.00ч.	2,48±2,22	1,69±1,30	2,83±2,55	2,34±2,14	-
	1,54	1,30	2,50	2,01	
	0,51-4,22	0,50-2,51	1,16-3,14	0,66-3,18	
18.00-19.00ч.	2,79±3,10	3,23±4,67	2,35±3,39	2,00±2,07	-
	1,55	1,50	1,60	1,42	
	0,43-4,92	0,14-5,10	0,40-2,59	0,70-2,35	
23.00-00.00ч.	12,52±10,40	11,47±8,36	6,42±4,97	8,29±5,10	p1-3
	9,54	6,50	6,34	7,93	
	7,30-14,35	6,11-20,10	3,15-9,28	6,12-9,00	
<b>Бурятская этническая группа</b>					
6.00-7.00ч.	6,25±5,84	9,49±6,74	5,04±5,06	6,28±5,68	-
	3,20	7,88	3,60	4,54	
	1,40-9,30	3,20-16,40	1,60-7,30	2,65-8,10	
12.00-13.00ч.	1,80±0,94	2,83±1,82	1,07±1,66	1,48±1,00	p1-3
	1,45	2,40	0,60	1,40	
	1,30-2,15	1,70-2,80	0,10-1,10	0,70-1,90	
18.00-19.00ч.	3,36±2,93	3,50±2,69	1,87±1,68	2,27±1,31	p1-3
	1,70	3,00	1,30	2,50	
	1,40-4,60	2,40-4,30	0,50-3,00	1,33-3,15	
23.00-00.00ч.	10,06±6,81	8,84±5,82	4,73±4,37	6,53±4,40	p1-3
	8,47	8,32	3,75	6,80	
	4,45-16,25	3,70-11,70	1,35-6,90	3,60-8,00	

Примечание:  $p<0,05$

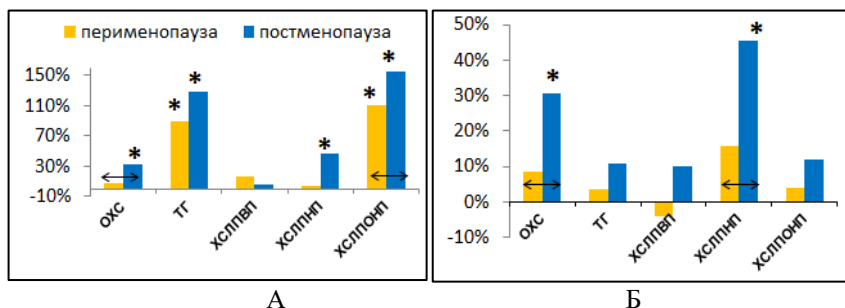
При сравнении уровня мелатонина у женщин бурятского этноса в зависимости от носительства генотипа *3111T/C* гена *Clock* не выявлено статистически достоверных различий гормона как в контроле, так и в основной группах. Достоверно значимые различия по уровню мелатонина обнаружены между контрольной и основной 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).

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 повышение гормона в ранние утренние часы у носителей генотипа *3111T/T* позволяет рассматривать аллель *3111T* как рискованный в формировании нарушений циркадных ритмов мелатонина у данных пациенток.

### Липидный обмен и функциональное состояние системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин в климактерическом периоде

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 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 (рисунок 3).



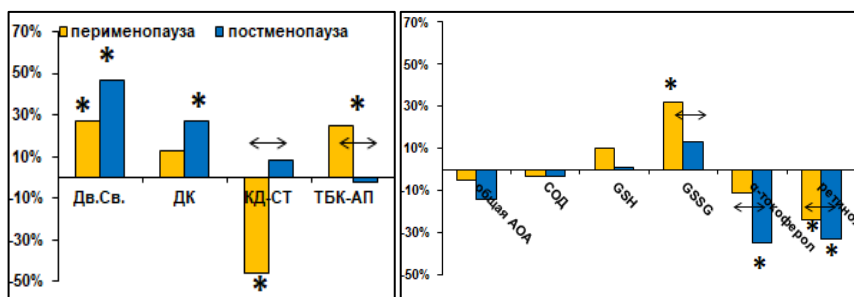
**Рисунок 3** - Относительные величины показателей липидного обмена у женщин в разных фазах климактерического периода (А – русская этническая группа; Б – бурятская этническая группа; 0% - репродуктивная фаза; \* -  $p<0,05$  по сравнению с репродуктивной фазой; ↔ -  $p<0,05$  между фазами климактерия)

У представительниц бурятской этнической группы не выявлено статистически значимых различий показателей липидного обмена в перименопаузе. 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.

Далее были рассмотрены процессы ПОЛ-АОЗ в исследуемых группах. 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. 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.

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  $\alpha$ -токоферола в 1,53 раза ( $p<0,05$ ) в постменопаузе.

При сравнении показателей системы АОЗ между группами климактерического периода выявлено более низкое содержание  $\alpha$ -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 4).



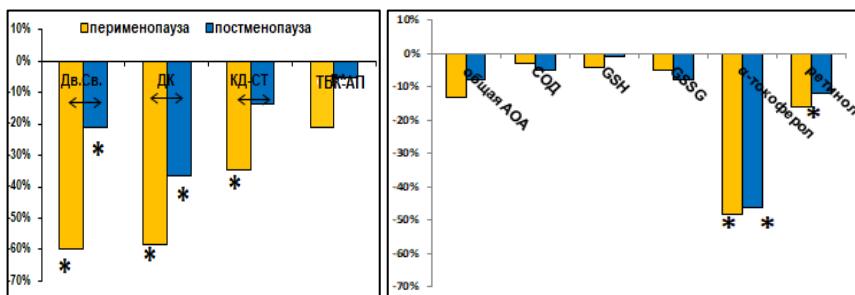
**Рисунок 4** - Относительные величины показателей системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин русской этнической группы в разных фазах климактерического периода (0% - репродуктивная фаза; \* -  $p<0,05$  по сравнению с репродуктивной фазой; ↔ -  $p<0,05$  между фазами климактерия)

У представительниц бурятской этнической группы как в перименопаузе, так и в постменопаузе по сравнению с группой женщин



репродуктивного возраста снижено содержание субстратов с 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 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  $\alpha$ -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 5).

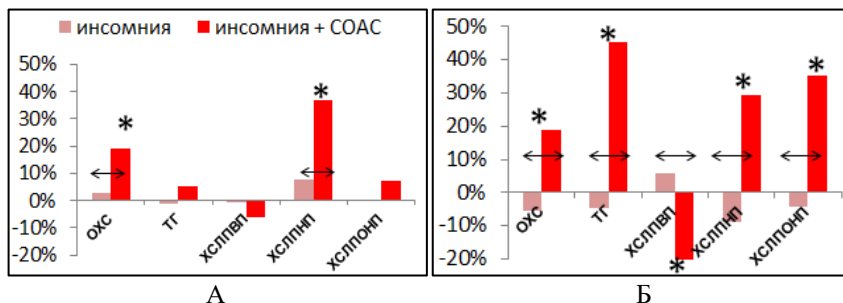


**Рисунок 5** - Относительные величины показателей системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин бурятской этнической группы в разных фазах климактерического периода (0% - репродуктивная фаза; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с репродуктивной фазой;  $\leftrightarrow$  -  $p < 0,05$  между фазами климактерия)

Величина КОС у женщин русской этнической группы 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 данные подтверждают, 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.

Далее были рассмотрены липидный обмен и система «ПОЛ-АОЗ» у женщин климактерического периода в зависимости от наличия нарушений сна. У пациенток русской этнической группы в перименопаузе с

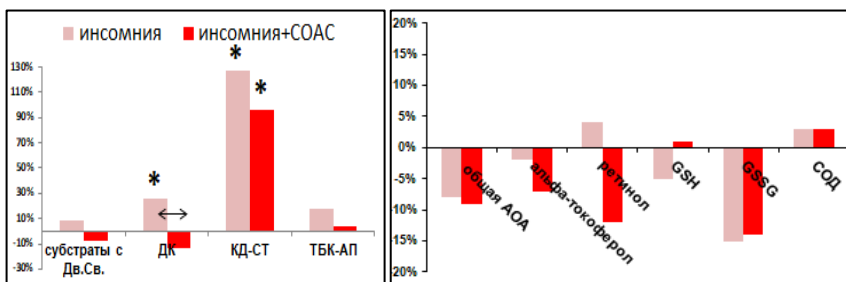
инсомнией+СОАС по сравнению с контрольной группой и пациентками с инсомнией выше содержание в сыворотке крови ОХС в 1,19 раза ( $p<0,05$ ) и 1,16 раза ( $p<0,05$ ), а также ХСЛПНП в 1,37 раза ( $p<0,05$ ) и 1,27 раза ( $p<0,05$ ) соответственно (рисунок 6). КА выше в 1,41 раза ( $p<0,05$ ) по сравнению с контрольной группой.



**Рисунок 6** - Относительные величины показателей липидного обмена у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в разных фазах климактерического периода (А – перименопауза; Б – постменопауза; 0% - контроль;\* -  $p<0,05$  по сравнению с контролем; ↔ -  $p<0,05$  между группами патологий)

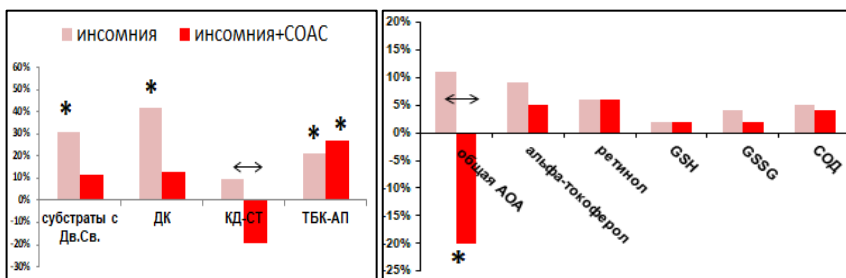
В постменопаузе у женщин с инсомнией+СОАС по сравнению с контрольной группой и пациентками с инсомнией выше содержание в сыворотке крови ОХС в 1,19 раза ( $p<0,05$ ) и 1,26 раза ( $p<0,05$ ), ТГ в 1,46 раза ( $p<0,05$ ) и 1,52 раза ( $p<0,05$ ), ХСЛПНП в 1,30 раза ( $p<0,05$ ) и 1,42 раза ( $p<0,05$ ), 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. 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.

В результате исследования системы «ПОЛ-АОЗ» в изучаемых группах показано, что 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. При оценке системы АОЗ статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было (рисунок 7). Величина КОС при инсомнии составила 2,5; при инсомнии и СОАС – 2,1.



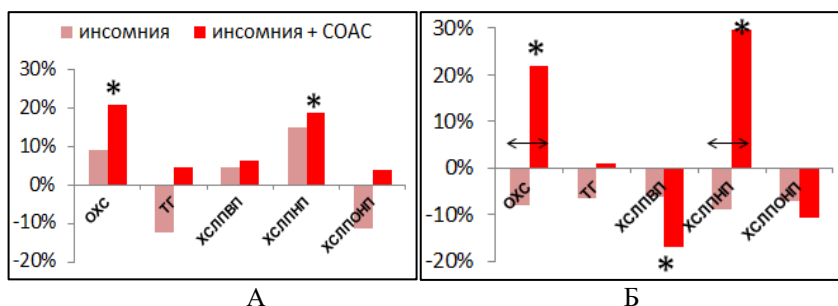
**Рисунок 7** - Относительные величины показателей системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в перименопаузе (0% - контроль; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; ↔ -  $p < 0,05$  между группами патологий)

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). 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. 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 8). Величина КОС как при инсомнии, так и при сочетании инсомнии с СОАС составила 2,6.



**Рисунок 8** - Относительные величины показателей системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в постменопаузе (0% - контроль; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; ↔ -  $p < 0,05$  между группами патологий)

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. 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 (рисунок 9).

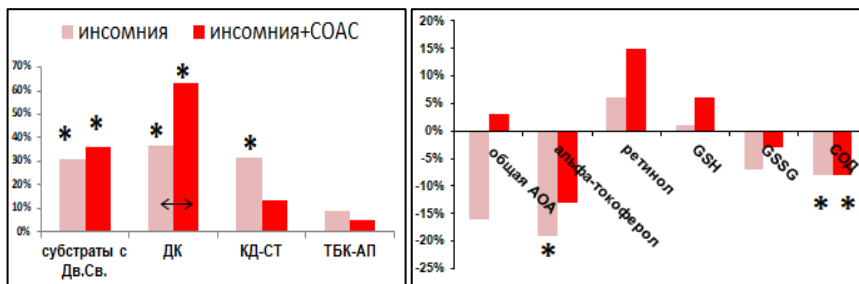


**Рисунок 9** - Относительные величины показателей липидного обмена у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в разных фазах климактерического периода (А – перименопауза; Б – постменопауза; 0% - контроль; \* -  $p<0,05$  по сравнению с контролем; ↔ -  $p<0,05$  между группами патологий)

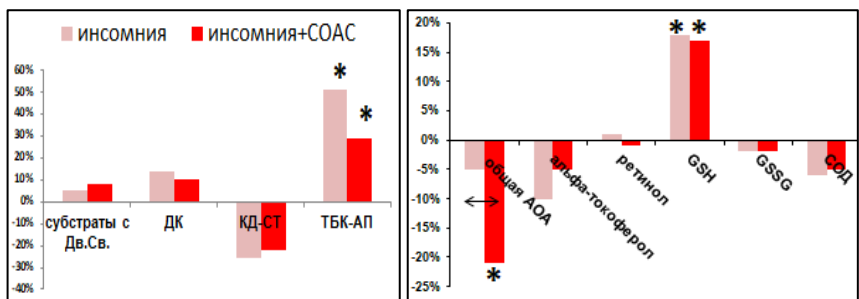
У пациенток в перименопаузе бурятской этнической группы как с инсомнией, так и с инсомнией+СОАС в сравнении с контрольными значениями выше субстратное обеспечение процессов ПОЛ (в 1,31 раза ( $p<0,05$ ) и в 1,36 раза ( $p<0,05$ ) соответственно) и содержание ДК (в 1,37 раза ( $p<0,05$ ) и в 1,63 раза ( $p<0,05$ ) 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  $\alpha$ -токоферола (в 1,24 раза ( $p<0,05$ )), а по сравнению с группой инсомния+СОАС ниже содержание ДК в 1,19 раза ( $p<0,05$ ) (рисунок 10). Величина КОС при инсомнии составила 3,4; при инсомнии и СОАС – 3,9.

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 (рисунок 11). 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.



**Рисунок 10** - Относительные величины показателей системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в перименопаузе (0% - контроль; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; ↔ -  $p < 0,05$  между группами патологий)



**Рисунок 11** - Относительные величины показателей системы «ПОЛ-АОЗ» у женщин бурятской этнической группы с нарушениями сна в постменопаузе (0% - контроль; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; ↔ -  $p < 0,05$  между группами патологий)

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.

**Анализ изменения функциональных связей метаболических показателей у женщин русской и бурятской этнических групп с нарушениями сна в климактерическом периоде**

*Женщины русской этнической группы в перименопаузе*

Проведенные исследования показали наличие достаточно большого количества корреляций, как в контроле, так и в основных группах (таблица 5). 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. Этапность процессов липопероксидации подтверждается взаимосвязями прямой направленности между субстратами и продуктами ПОЛ. Учитывая то, что ХСЛПОНП и ТГ являются источниками субстратов для процессов ПОЛ, прямая корреляция между ними и общей АОА сыворотки крови свидетельствует о сбалансированной работе системы ПОЛ-АОЗ у женщин контрольной группы. Отрицательные корреляции между GSH и ОХС, а также субстратами с сопряженными Дв.Св. подтверждают защитную роль глутатиона на стадии инициирования процессов липопероксидации. Нами выявлена взаимосвязь обратной направленности между ОХС и мелатонином 06.00-07.00, что свидетельствует о влиянии мелатонина на липидный обмен. Достаточно большое количество положительных связей выявлено между компонентами системы АОЗ, свидетельствующие об их синергизме. Более того, взаимосвязи GSH – мелатонин 12.00-13.00 и GSSG – мелатонин 06.00-07.00 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.

У пациенток с инсомнией наравне с сохранением 6 корреляций, выявлены отрицательные взаимосвязи между уровнем общей АОА сыворотки крови и ХСЛПНП, КД-СТ и ТБК-АП, что свидетельствует о включении работы системы АОЗ в ответ на активацию процессов ПОЛ, тем самым, способствуя снижению содержания токсичных продуктов липопероксидации в организме. Взаимосвязь  $\alpha$ -токоферола с ХСЛПНП и ОХС подтверждает транспортную роль витамина липопротеидами. Положительные взаимосвязи антиоксидантов с субстратами и продуктами ПОЛ, а также корреляции обратной направленности общей АОА

сыворотки крови с ретинолом и СОД 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 в данной группе может объясняться сдвигом хронобиологических ритмов секреции гормона у пациенток с инсомнией.

В группе женщин с инсомнией и СОАС происходит сохранение 8 функциональных взаимосвязей. Однако корреляции прямой направленности общей АОА с субстратами с Дв.Св. и ДК позволяют говорить о разбалансировке в работе системы «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, GSH – ДК, GSSG – ДК. Положительные корреляции дневного мелатонина с субстратами с Дв.Св., ДК и КД-СТ 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.

#### Женщины русской этнической группы в постменопаузе

В контрольной группе выявлено сохранение 40% корреляций, характерных для перименопаузального периода. Отмечается изменение направленности взаимосвязи ретинол – СОД, 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 и GSSG, а также GSH – ТБК-АП и ХСЛПВП – GSSG свидетельствует о наибольшем вкладе ХСЛПВП и системы глутатиона в инактивации токсичных продуктов липопероксидации в данном возрастном периоде.

У женщин с инсомнией отмечено появление достаточно большого количества новых взаимосвязей, свидетельствующих о перестройке метаболической системы в условиях патологии. Весомую роль в повышении уровня общей АОА сыворотки крови отведена ферментативному звену, что подтверждается функциональной связью прямой направленности. При этом накопление субстратов для липопероксидации происходит вследствие нехватки  $\alpha$ -токоферола, а высокий уровень ТБК-АП обусловлен нехваткой уровня ХСЛПВП в крови. 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. Как и в группе перименопаузальных женщин с инсомнией выявлена взаимосвязь между  $\alpha$ -токоферолом и ХСЛПВП, свидетельствующая о

транспортной роли витамина данным классом липопротеидов. Аналогично контрольной группе, выявлена прямая зависимость работы глутатионовой системы и СОД от уровня мелатонина.

У пациенток с инсомнией и СОАС 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, ХСЛПНП и ХСЛПОНП. Уровень субстратов для процессов липопероксидации обеспечивается ХСЛПНП. Накопление ТБК-АП у данных пациенток происходит за счет повышения уровня ХСЛПОНП и ТГ при повышении содержания GSSG, 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  $\alpha$ -токоферола, как одного из основных молекулярных антиоксидантов, расходующегося на инактивацию свободных радикалов. Более того, весомый вклад в уровень общей АОА сыворотки крови в данной группе принадлежит ретинолу.

**Таблица 5** - Корреляционные взаимосвязи между показателями липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонином у женщин русской этнической группы

Корреляционная связь	Перименопауза			Постменопауза		
	Контроль	Инсомния	Инсомния +СОАС	Контроль	Инсомния	Инсомния +СОАС
ОХС - ТГ	0,42		0,47	0,48	0,43	0,47
ОХС - ХСЛПОНП	0,42			0,48	0,43	0,48
ОХС - ХСЛПНП	0,85	0,93	0,86	0,96	0,92	0,98
ОХС - GSH	-0,40					
ОХС – мелатонин 06.00-07.00	-0,42					
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 –	0,38					



общая АОА						
Субстраты с Дв.Св. - ДК	0,83	0,69	0,82	0,85	0,60	0,71
Субстраты с Дв.Св. – КД-СТ	0,52	0,54	0,46	0,53	0,36	0,67
Субстраты с Дв.Св. - GSH	-0,48		-0,49	-0,35		
ДК – КД-СТ	0,53	0,44	0,81	0,34	0,43	0,68
ДК – ТБК-АП	0,52					
КД-СТ – ТБК-АП	0,57					
$\alpha$ -токоферол - ретинол	0,47	0,57	0,51	0,58	0,52	
$\alpha$ -токоферол - GSH	0,38					
Ретинол - GSH	0,52					
Ретинол - СОД	0,41			-0,40		
GSH – мелатонин 12.00-13.00	0,48					
GSSG – мелатонин 06.00-07.00	0,40					
ОХС – $\alpha$ -токоферол		0,45				-0,43
ХСЛПНП – общая АОА		-0,52				
ХСЛПНП – $\alpha$ -токоферол		0,45			0,37	
Субстраты с Дв.Св. – $\alpha$ -токоферол		0,55			-0,36	
Субстраты с Дв.Св. - ретинол		0,45				
ДК – $\alpha$ -токоферол		0,57				
ДК - ретинол		0,44				
КД-СТ – общая АОА		-0,64				
КД-СТ - ретинол		0,45				
КД-СТ - GSH		0,46			-0,40	
ТБК-АП – общая АОА		-0,50				
ТБК-АП - СОД		0,42				
Общая АОА - ретинол		-0,55				0,44
Общая АОА - СОД		-0,42			0,41	
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			-0,41

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			
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 – КД-СТ					0,47	
ТГ – КД-СТ					0,41	
ХСЛПВП – ТБК-АП					-0,40	
ХСЛПОНП – КД-СТ					0,41	
ХСЛПНП – 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 – $\alpha$ - 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, а также субстратами и продуктами ПОЛ, аналогичные в группе женщин русского этноса данного возрастного периода (таблица 6). Наравне с этим, выявлены корреляции обратной направленности между показателями липидного спектра и продуктов ПОЛ с уровнем мелатонина, что свидетельствует об антиоксидантном действии мелатонина. Наибольший вклад в уровень общей АОА сыворотки крови принадлежит СОД, подтвержден синергизм между  $\alpha$ -токоферолом и ретинолом, выявлено положительное влияние системы глутатиона на липидный обмен. Выявленные положительные взаимосвязи  $\alpha$ -токоферол - субстраты с Дв.Св. и ретинол – ДК могут свидетельствовать о прооксидантных свойствах витаминов при их повышенной концентрации.

У пациенток с инсомнией выявлено прямая зависимость уровня ТБК-АП от содержания ХСЛПОНП и ТГ.

У пациенток с инсомнией и СОАС отмечено изменение направленности взаимосвязей, характерных для контрольной группы - ОХС – GSSG и ХСЛПНП – GSSG, что совместно с такими отрицательными корреляциями как субстраты с Дв.Св. – СОД, ДК – СОД, КД-СТ – СОД свидетельствуют о разбалансировке в системе «ПОЛ-АОЗ». Отмечено, что уровень ТБК-АП находится в обратной взаимосвязи с ХСЛПВП, что, вероятно, связано с антиоксидантным действием данной фракции холестерина.

### Женщины бурятской этнической группы в постменопаузе

Как и у женщин русской этнической группы, представительницы бурятского этноса контроля в постменопаузе сохраняют 40% функциональных взаимосвязей, характерных для контроля перименопаузального периода. Наравне с этим обнаружены закономерные связи между продуктами ПОЛ и параметрами липидного обмена, показано положительное влияние глутатиона на уровень ХСЛПВП.

В группе пациенток с инсомнией уровень субстратов ПОЛ обеспечивается ХСЛПНП, ХСЛПОНП и ТГ. На содержание первичных продуктов ПОЛ влияет уровень ТГ и ХСЛПОНП, промежуточных продуктов – ОХС и ХСЛПНП. Содержание ТБК-АП зависит от уровня продуктов ПОЛ, образующихся на начальных этапах процесса, о чем свидетельствует прямая корреляция между этими показателями. Отмечено, что активность СОД повышается в ответ на увеличение содержания ХСЛПОНП и ТГ. Функциональная взаимосвязь обратной направленности между ночным мелатонином и ОХС и ХСЛПНП указывает на важную роль пика секреции гормона в регуляции липидного обмена. Отрицательные

корреляции ОХС – GSSG, ХСЛПНП – GSSG, общая АОА – ретинол свидетельствуют о дисбалансе в системе «ПОЛ-АОЗ».

У пациенток с инсомнией и СОАС появляются новые функциональные взаимосвязи, не характерные как для контрольной группы, так и группы женщин с инсомнией. Отрицательные корреляции вечернего мелатонина с ДК и утреннего мелатонина с КД-СТ свидетельствуют об антиоксидантном действии гормона. Ретинол и  $\alpha$ -токоферол участвуют в работе системы АОЗ на этапе образования конечного продукта, о чем свидетельствуют взаимосвязи обратной направленности. Учитывая накопление ТБК-АП у пациенток данной группы, очевидно, что уровня данных антиоксидантов недостаточно. Корреляция ТБК-АП - ХСЛПВП позволяет считать, что данный класс липопротеидов оказывает большее влияние на повышение уровня ТБК-АП вследствие их низкого содержания у пациенток данной группы. Прямые взаимосвязи ХСЛПНП – ретинол, ОХС -  $\alpha$ -токоферол и обратные корреляции ХСЛПНП – СОД, общая АОА – GSH,  $\alpha$ -токоферол - GSH указывают на стойкое нарушение в работе системы АОЗ. Только  $\alpha$ -токоферол сохраняет свое антиоксидантное действие, о чем свидетельствует его прямая взаимосвязь с общей АОА.

**Таблица 6** - Корреляционные взаимосвязи между показателями липидного обмена, системы «ПОЛ-АОЗ» и мелатонином у женщин бурятской этнической группы

Корреляционная связь	Контроль	Инсомния	Инсомния+СОАС	Контроль	Инсомния	Инсомния+СОАС
ОХС – ТГ	0,52			0,71		
ОХС - ХСЛПОНП	0,52			0,72		0,61
ОХС - ХСЛПНП	0,97	0,86	0,98	0,98	0,95	0,86
ОХС - GSSG	0,49		-0,84		-0,49	
ОХС – мелатонин 06.00-07.00	-0,48					
ХСЛПВП - GSH	0,59			0,63		
ХСЛПНП - GSSG	0,56		-0,82		-0,59	
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	0,91	0,91	0,77
Субстраты с Дв.Св. – КД-СТ	0,62	0,69	0,91	0,70		0,68
Субстраты с Дв.Св. – $\alpha$ -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					
$\alpha$ -токоферол - ретинол	0,71	0,63		0,60	0,68	0,57
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			
ДК – КД-СТ				0,56		0,56
ОХС - ХСЛПВП				0,63		
ТГ - ХСЛПВП				0,73		
ХСЛПОНП - ХСЛПВП				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	
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	
ХСЛПВП – субстраты с Дв.Св.					0,52	
ХСЛПВП – КД-СТ					0,52	
ХСЛПВП – мелатонин 23.00-00.00					-0,63	
ДК – ТБК-АП					0,54	
Общая АОА - ретинол					-0,49	
ХСЛПВП - 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 – $\alpha$ -токоферол						-0,52
ТБК-АП - ретинол						-0,62
Общая АОА – $\alpha$ -токоферол						0,62
Общая АОА - GSH						-0,81
ОХС – $\alpha$ -токоферол						0,56
$\alpha$ -токоферол - GSH						-0,59
GSH – мелатонин 12.00-13.00						-0,54

**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, что позволило составить уравнения линейной классификационной функции (ЛКФ), которые дают возможность проверить принадлежность обследуемой пациентки к группе контроля (F1) или группе с патологическим состоянием (F2) (таблица 9).

Пересчет информативности каждого признака в процентном соотношении для исследуемых групп показал, что 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%). 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.

**Таблица 9** - Уравнения линейной классификационной функции в исследуемых группах

Сравниваемые группы	Уравнения линейной классификационной функции
<b>Русская этническая группа</b>	
Инсомния в перименопаузе в сравнении с контролем	<b>F1</b> = -1,62 – 0,65*мелатонин 06.00-07.00 – 1,84*КД-СТ + 0,65*GSSG + 0,51* мелатонин18.00-19.00 + 0,64* мелатонин23.00-00.00; <b>F2</b> = -1,27 + 1,02*мелатонин 06.00-07.00 + 0,65*КД-СТ – 0,42*GSSG – 0,13* мелатонин18.00-19.00 – 0,07* мелатонин23.00-00.00
Инсомния и СОАС перименопаузе в сравнении с контролем	<b>F1</b> = -1,39 + 0,71*мелатонин23.00-00.00 – 0,67*субстраты с сопряженными Дв.Св. – 0,72*мелатонин06.00-07.00 + 0,63*мелатонин12.00-13.00 – 0,65*ОХС; <b>F2</b> = -1,11 - 0,27*мелатонин23.00-00.00 + 0,31*субстраты с сопряженными Дв.Св. + 0,61*мелатонин06.00-07.00 - 0,21*мелатонин12.00-13.00 + 0,18*ОХС
Инсомния в постменопаузе в сравнении с контролем	<b>F1</b> = -0,83 - 0,46*ДК – 0,35*α-токоферол – 0,25*общая АОА - 0,30*ТБК-АП – 0,22*GSH; <b>F2</b> = -1,04 + 0,78*ДК + 0,57*α-токоферол + 0,56*общая АОА + 0,62*ТБК-АП + 0,80*GSH
Инсомния и СОАС в постменопаузе в сравнении с контролем	<b>F1</b> = -0,57 - 0,17*общая АОА – 0,45*α-токоферол – 0,24*субстраты с сопряженными Дв.Св.; <b>F2</b> = -1,29 - 0,88*общая АОА + 0,71*α-токоферол + 0,42*субстраты с сопряженными Дв.Св.
<b>Бурятская этническая группа</b>	
Инсомния в перименопаузе в сравнении с контролем	<b>F1</b> = -4,07 + 2,82*СОД – 1,96*ДК + 2,16*мелатонин 18.00-19.00 + 4,10*ХСЛПОНП – 1,89*мелатонин 23.00-00.00 – 3,77*ТБК-АП; <b>F2</b> = -1,53 – 0,01*СОД – 0,02*ДК – 0,95*мелатонин 18.00-19.00 – 0,05*ХСЛПОНП – 0,08*мелатонин 23.00-00.00 – 2,12*ТБК-АП
Инсомния и СОАС перименопаузе в сравнении с контролем	<b>F1</b> = -1,74 + 1,92*СОД – 3,41*мелатонин12.00-13.00 + 0,56*мелатонин06.00-07.00 + 0,41*GSSG; <b>F2</b> = -5,98 – 2,33*СОД – 9,94*мелатонин12.00-13.00 – 2,38*мелатонин06.00-07.00 – 1,00*GSSG
Инсомния в постменопаузе в сравнении с контролем	<b>F1</b> = -1,70 + 0,81*мелатонин23.00-00.00 – 1,31*GSH + 0,31*КД-СТ + 1,70*GSSG + 1,13*ХСЛПНП; <b>F2</b> = -1,18 – 1,24*мелатонин23.00-00.00 + 0,60*GSH – 1,25*КД-СТ - 1,06*GSSG – 0,26*ХСЛПНП
Инсомния и СОАС в постменопаузе в сравнении с контролем	<b>F1</b> = -2,97 + 2,55*мелатонин12.00-13.00 – 3,11*ретинол + 1,51*ХСЛПВП – 1,37*GSH + 1,90*ХСЛПОНП; <b>F2</b> = -1,67 - 2,51*мелатонин12.00-13.00 – 0,55*ретинол – 0,25*ХСЛПВП – 0,05*GSH – 0,34*ХСЛПОНП

В постменопаузе при инсомнии отмечается влияние ДК (19,9%) и ТБК-АП (12,4%). Учитывая совместную работу системы «ПОЛ-АОЗ», влияние  $\alpha$ -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  $\alpha$ -токоферола (23,9%) и появляется вклад субстратного обеспечения процессов липопероксидации (21,3%).

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 СОД (20,4% и 32,8% соответственно). При инсомнии показана роль 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).

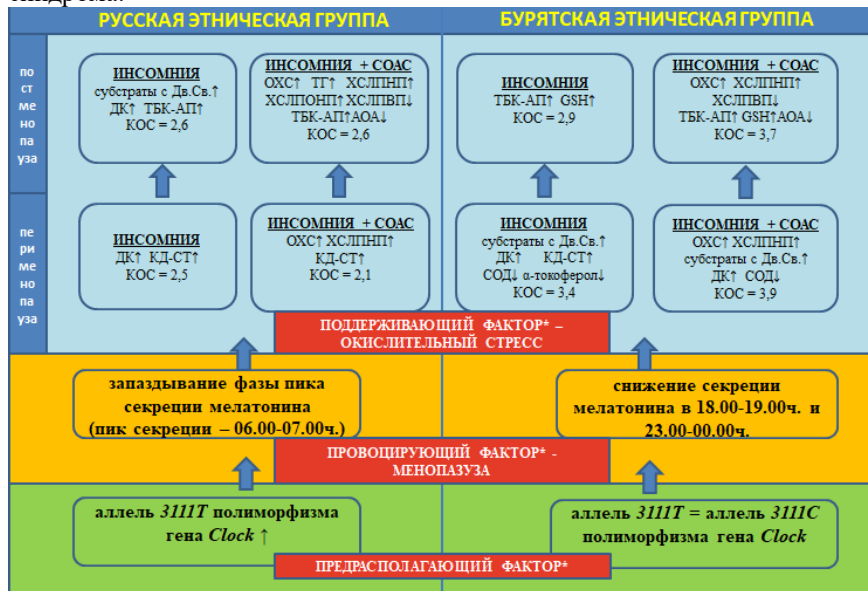
В постменопаузе выявлена роль восстановленного глутатиона. При инсомнии его вклад составил 23,9% , а в сочетании с СОАС – 15,1%. При инсомнии значительный вклад принадлежит и GSSG (20,8%), что свидетельствует о напряжении в системе глутатиона при данной патологии. При сочетании инсомнии с СОАС появляется 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%).

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.

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 12). 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 12** - 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,  $\alpha$ -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,  $\alpha$ -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 дислипидемии, 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  $\alpha$ -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,  $\alpha$ -токоферол, общая АОА, ТБК-АП, GSH; с инсомнией+СОАС - общая АОА,  $\alpha$ -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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ

1. Оценка антиоксидантного статуса у женщин с эндокринным бесплодием / Л.И. Колесникова, Н.В. Семёнова, А.В. Лабыгина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX. - №4. – С.57-60.
2. Семёнова, Н.В. Дефицит антиоксидантов у женщин с гипергонадотропным гипогонадизмом / Н.В. Семёнова, М.А. Даренская, Е.С. Шаульская // Известия ИГУ. Серия: Биология. Экология. – 2011. – Т.4. - №4. – С.120-123.
3. Особенности состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина, Л.В. Сутурина, А.В. Лабыгина, Н.В. Семёнова [и др.] // Вопросы питания. - 2012. - Т. 81. - № 3. - С. 46-51.
4. Климактерический синдром и нарушения сна / И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова, Е.И. Солодова, Н.В. Семёнова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - № 2-2. - С. 173-177.
5. Состояние липидного обмена у женщин с нарушениями сна в пери- и постменопаузальном периоде / Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - № 3-1. - С. 29-31.
6. Окислительный стресс у бесплодных женщин бурятской этнической группы / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина, Н.В. Семёнова [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2012. – Т. 32. - № 4. - С. 85-89.
7. Патогенетическая роль мелатонина при нарушениях сна у женщин климактерического периода / Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2013. - Т.157. - № 7. - С. 117-119.

8. Инсомнические расстройства у женщин в периоде менопаузы / И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова, Л.И. Колесникова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. - № 11. - С. 82-85.
9. Pathogenic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women / L. Kolesnikova, I. Madaeva, N. Semenova [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. -2013. - Vol. 156(1). - P. 104-106.
10. Оценка системы перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита у женщин с нарушениями сна в перименопаузальном периоде / Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова [и др.] // Вестник РАМН. – 2014. - № 11-12. - С. 11-16.
11. 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. - № 6. - С. 680-683.
12. Оценка окислительного стресса у женщин постменопаузального периода с нарушениями сна с использованием интегрального показателя / Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2014. - № 12. - С.29-32.
13. Семёнова, Н.В. Окислительный стресс и менопауза / Н.В. Семёнова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. - № 2. - С. 120-125.
14. Hormonal-metabolic parameters in perimenopausal women with sleep disorders / N. Semenova, I. Madaeva, L. Kolesnikova [et al.] // Journal of Sleep Research. – 2014. - Vol.23 (Suppl.1). - P. 239.
15. Insomnia in perimenopausal women: chronobiology of melatonin / N. Semenova, I. Madaeva, L. Kolesnikova [et al.] // Sleep and Biological Rhythm. – 2014. - Vol.12. – P.266.
16. Sleep disorders in representatives of Eastern Siberia: ethnic aspect / N. Semenova, I. Madaeva, L. Kolesnikova [et al.] // Sleep and Biological Rhythm. – 2014. - Vol. 12. - P.262.
17. Семёнова, Н.В. Гормонально-метаболический профиль у женщин с инсомническими расстройствами в менопаузе / Н.В. Семёнова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. - №5. - С. 84-88.
18. Integral indicator of oxidative stress in human blood / L.I. Kolesnikova, N.V. Semenova, L.A. Grebenkina [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2014. Vol. 157, Issue 6, P. 715-717
19. Antioxidant system in perimenopausal women / N. Semenova, L. Kolesnikova, I. Madaeva [et al.] // Maturitas. – 2015. – Vol. 81. – P. 175.
20. Sleep disorders in postmenopausal women: lipid peroxidation and antioxidant system / N. Semenova, L. Kolesnikova, I. Madaeva [et al.] // Maturitas. – 2015. – Vol. 81. – P. 233-234.
21. Chronobiology of melatonin in climacteric women: New approaches treatment of insomnia / N. Semenova, I. Madaeva, L. Kolesnikova [et al.] // Sleep Medicine. – 2015. - Vol. 16. – P. 43.
22. Sleep disorders in Mongoloid and European in Eastern Siberia / I. Madaeva, L. Kolesnikova, T. Bairova, O. Ablamskaya, S. Kolesnikov, N. Semenova [et al.] // Sleep Medicine. – 2015. - Vol. 16. – P. 114.

23. Антиоксидантная система и процессы липопероксидации у женщин с нарушениями сна в постменопаузе / Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 5. - С. 98-103.
24. Antioxidant status in peri- and postmenopausal women / L. Kolesnikova, N. Semenova, I. Madaeva [et al.] // Maturitas. – 2015. – Vol. 81(1). – P. 83-87.
25. Гендерные особенности процессов свободно-радикального окисления липидов при возрастных гормонально-дефицитных состояниях / Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова [и др.] // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71. - №3. – С.248-254.
26. Климактерический синдром, расстройства сна и мелатонин / И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова, И.Н. Данусевич, Л.И. Колесникова // Эффективная фармакотерапия. – 2016. - №19. – С.86-93.
27. Гендерные особенности структурной организации сна при синдроме апноэ / И.М. Мадаева, О.Н. Бердина, Н.В. Семёнова [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. - №9. – С.71-77.
28. Показатели гипоталамо-тиреоидной системы и липидного обмена у представительниц бурятского этноса и европеоидов / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина, Л.Ф. Шолохов, Н.В. Семёнова [и др.] // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2016. – Т. 52. - № 4. – С. 270-274.
29. Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода / Л.И. Колесникова, Н.В. Семёнова, Е.И. Солодова, И.М. Мадаева // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89. - №8. – С.50-56.
30. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин с нарушениями сна в перименопаузе: этнический аспект / Л.И. Колесникова, Н.В. Семёнова, Р.М. Жамбалова, И.М. Мадаева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. - № 2. – С. 77-82.
31. Полиморфизм 3111Т/С гена Clock у женщин с инсомнией / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, Т.А. Байрова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163. - № 4. – С.458-461.
32. Circadian rhythms of melatonin secretion in peri- and postmenopausal women with insomnia / I. Madaeva, N. Semenova, E. Solodova [et al.] // International Journal of Biomedecine. – 2017. – Vol. 7(2). – P. 126-130.
33. Семёнова, Н.В. Хронобиологические аспекты нарушений сна у женщин климактерического периода: роль мелатонина (обзор литературы) / Н.В. Семёнова // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т.2. - № 5. – С. 32-37.
34. 3111Т/С Clock gene polymorphism in women with insomnia / N. Semenova, I. Madaeva, T. Bairova [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2017. – Vol. 163(4). – P. 461-464.
35. Gender-related differences of sleep pattern characteristics in obstructive sleep apnea / I. Madaeva, O. Berdina, L. Kolesnikova, N. Semenova // Sleep Medicine. - 2017. – Vol. 40(S1). -P. e204-e205.
36. Ассоциация полиморфизма 3111Т/С гена CLOCK с циркадными ритмами мелатонина у женщин климактерического периода с инсомнией / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, Т.А. Байрова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165. - № 3. – С. 302-305.
37. Полиморфизм Т3111С гена Clock у женщин русской и бурятской национальности / О.В. Калужная, Н.В. Семёнова, Т.А. Байрова [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2018. – Т. 22. - № 2. – С. 212-216.

38. Association of the melatonin circadian rhythms with clock 3111T/C gene polymorphism in Caucasian and Asian menopausal women with insomnia / N. Semenova, I. Madaeva, T. Bairova [et al.] // Chronobiology International. – 2018. – Vol.35 <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07420528.2018.1456447>
39. Мадаева, И.М. Особенности сна у женщин в климактерическом периоде (обзор литературы) / И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3- № 3. – С. 20-25.
40. Липидный профиль у женщин двух этнических групп в климактерическом периоде / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, М.А. Даренская [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3 - № 3. - С. 41-44.
41. Lipid peroxidation parameters in menopausal women of the two ethnic groups with insomnia / N. Semenova, I. Madaeva, R. Zhambalova [et al.] // Climacteric. – 2018. – Vol. 21, S1. – P. 74.
42. Antioxidant protection system parameters in Caucasian and Asian menopausal women / N. Semenova, I. Madaeva, R. Zhambalova [et al.] // Climacteric. – 2018. – Vol. 21, S1. – P. 157.

#### **Глава в коллективной монографии**

43. Особенности сна и его расстройств в различные периоды жизни женщины / И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова, Н.В. Протопопова, Н.В. Семёнова [и др.] // Сомнология и медицина сна: нац. рук. памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина: под ред. М.Г. Полуэктова. – М.: Медфорум, 2016. – С. 264-296.

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АОА - антиокислительная активность  
 АОЗ - антиоксидантная защита  
 Дв.Св. - двойные связи  
 ДК - диеновые конъюгаты  
 ИМТ - индекс массы тела  
 КА - коэффициент атерогенности  
 КД-СТ - кетодиены и сопряженные триены  
 КОС - коэффициент окислительного стресса  
 ЛГ - лютеинизирующий гормон  
 ЛКФ - линейная классификационная функция  
 ОХС - общий холестерол  
 ПОЛ - перекисное окисление липидов  
 ПСГ - полисомнографическое исследование  
 СОАС - синдром обструктивного апноэ сна  
 СОД - супероксиддисмутаза  
 ТБК-АП – активные продукты тиобарбитуровой кислоты  
 ТГ - триглицерол  
 ФСГ - фолликулостимулирующий гормон  
 ХСЛПВП - холестерол липопротеидов высокой плотности  
 ХСЛПНП - холестерол липопротеидов низкой плотности  
 ХСЛПОНП - холестерол липопротеидов очень низкой плотности  
 GSH - глутатион восстановленный  
 GSSG - глутатион окисленный

