

*На правах рукописи*

**ЛЕСНАЯ**  
**Анастасия Сергеевна**

**ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БИОМОЛЕКУЛ И ИЗМЕНЕНИЯ  
ПАРАМЕТРОВ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН  
ДВУХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП С ИНСОМНИЕЙ В  
КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ**

3.3.3. Патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата биологических наук

Иркутск – 2022

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

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН

*Колесникова Любовь Ильинична*

**Научный консультант:**

доктор биологических наук

*Семёнова Наталья Викторовна*

**Официальные оппоненты:**

**Соколов Алексей Викторович** – доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория биохимической генетики, заведующий

**Виткина Татьяна Исааковна** – доктор биологических наук, профессор РАН, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" - Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, лаборатория медицинской экологии и рекреационных ресурсов, заведующая

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.187.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «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» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16 и на сайте <http://health-family.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ года

Учёный секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук

**Гребенкина Людмила Анатольевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень её разработанности

В процессе онтогенеза результатом возрастных изменений в репродуктивной системе женщин является наступление климактерического периода. Во время климактерия изменения гормонального фона определяются не только недостатком эстрогенов, но и снижением концентрации мелатонина, что, в свою очередь, является одной из причин развития сомнологических расстройств в данном возрастном периоде (Kolesnikova L. et al., 2013; Toffol E. et al., 2014).

В настоящее время в научной литературе встречается достаточное количество работ, изучающих метаболические изменения в организме при сомнологической патологии, среди которых определенным интересом представляет изменение характера свободнорадикального окисления различных биосубстратов при инсомнии. Достаточно много работ при нарушениях сна посвящено изучению процессов перекисного окисления липидов (Nachul de Campos H. et al., 2006; Мадаева И.М., 2009; Liang B. et al., 2013; Passali G. et al., 2015), в том числе у женщин с менопаузальным статусом (Gulec M., et al., 2012; Semenova N.V., et al., 2019), при этом процессы окисления белков исследованы недостаточно и только при синдроме обструктивного апноэ сна (Lim PS et al. 2009, Vatansever E. et al. 2011, Celec P et al. 2013, Horps E. et al. 2014). Кроме того, представляет интерес определение конечных продуктов гликирования – AGEs, накопление которых является результатом нарушений углеводного обмена, что может быть следствием инсомнических расстройств, так как последние ассоциируют с развитием инсулинорезистентности (Rawat A. et al., 2019; So-Ngern A. et al., 2019). Также до сих пор не показана степень повреждения нуклеиновых кислот, маркером чего является уровень 8-ОН-2'-деоксигуанозина (8-ОНdG), представляющего собой конечную форму окисленных гуаниновых оснований, которая не подвергается дальнейшей утилизации (Ланкин В.З. и др., 2018). Помимо вышеперечисленного, интересным представляется вопрос о возможности развития карбонильного стресса при нарушениях сна в климактерии, ведь известно, что в условиях свободнорадикальной патологии большинство продуктов окисления являются карбонильными производными, накопление которых приводит к развитию карбонильного стресса и в конечном итоге может усугублять течение климактерического синдрома за счёт дополнительной окислительной и токсической нагрузки (Меньщикова Е.Б. и др., 2017).

Предполагается, что наиболее мощным путем детоксикации электрофильных молекул, в том числе активных карбонильных соединений, является их ферментативное связывание с глутатионом в глутатионтрансферазной реакции (Давыдов В.В., 2014). При исследовании генетической составляющей фермента глутатион-S-трансферазы была обнаружена специфичность в отношении встречаемости *T*-аллеля соответствующего гена у представителей разных этносов, а также его функциональных/нефункциональных генотипов, что предполагает генетически детерминированный характер ответа компенсаторной системы глутатиона (Semenova N.V., et al., 2019). К тому же, опираясь на исследования последних лет, стало известно, что процессы перекисного окисления липидов, как в норме, так и при патологии протекают с различной интенсивностью в

зависимости от этнической принадлежности испытуемых (Первушина О.А., 2013; Цыренов Т.Б., 2013; Даренская М.А., 2014; Курашова Н.А., 2017; Даржаев З.Ю., 2017), в том числе при нарушениях сна (Семёнова Н.В., 2018).

Таким образом, изучение процессов свободнорадикального окисления, затрагивающих молекулы липидов, белков, углеводов, нуклеиновых кислот, а также изучение состояния тиол-дисульфидной системы при нарушениях сна в климактерии у женщин различных этнических групп позволит получить совокупность данных, наиболее полно отражающих течение свободнорадикальных процессов при данной патологии для последующей разработки персонализированных методов коррекции и профилактики метаболических нарушений.

### **Цель исследования**

Раскрыть закономерности изменений параметров окислительного повреждения белков, липидов, ДНК и оценить в этом роль тиол-дисульфидной системы у женщин двух этнических групп с инсомнией в климактерическом периоде для патогенетического обоснования методов их коррекции и профилактики.

### **Задачи исследования**

1. Оценить параметры карбонильного стресса и окислительной модификации ДНК у женщин европеоидной (русская этническая группа) и монголоидной (бурятская этническая группа) рас с инсомнией в климактерическом периоде.

2. Установить изменения в функционировании ферментативного и неферментативного звеньев системы глутатиона у женщин исследуемых этнических групп с инсомнией в климактерическом периоде.

3. Определить особенности окислительной модификации биомолекул и функционального состояния тиол-дисульфидной системы у женщин в зависимости от фазы климактерического периода, этнической принадлежности и наличия инсомнии.

4. Выявить наиболее информативные показатели окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин исследуемых этнических групп с разработкой на их основе диагностических моделей инсомнии в зависимости от фазы климактерия.

5. Патогенетически обосновать персонализированные подходы коррекции и профилактики окислительного/карбонильного стресса у женщин с инсомнией в период климактерия.

### **Научная новизна**

Доказано, что окисление белков, липидов, ДНК и состояние тиол-дисульфидной системы имеют этнические особенности и различаются между женщинами русского и бурятского этносов без инсомнии в климактерии: у женщин бурятского этноса выявлены более высокие уровни AGEs, 8-OHdG, глутатион-S-трансферазы  $\pi$  и низкое содержание GSH на протяжении всего периода климактерия, а также более высокий уровень конечных продуктов окисления белков (AOPP) в перименопаузе по сравнению с женщинами русского этноса.

Новыми являются данные о параметрах карбонильного стресса и окислительной модификации ДНК у женщин русского и бурятского этносов, заключающиеся в том, что инсомния у женщин русского этноса в климактерии ассоциирована с высоким уровнем 8-

ОНdG, а у пациенток бурятского этноса с высоким уровнем восстановленного глутатиона (GSH) и соотношением GSH/GSSG.

Впервые на основании исследования параметров карбонильного стресса и окислительной модификации ДНК у женщин русского и бурятского этносов в разные фазы климактерия установлено, что в постменопаузе по сравнению с перименопаузой выше уровень АОРР в обеих этнических группах, а также выше активность глутатионредуктазы у женщин русского этноса.

Приоритетными являются данные, демонстрирующие изменение параметров окислительного/карбонильного стресса и тиол-дисульфидной системы у пациенток с инсомнией в зависимости от этнической принадлежности и фазы климактерия: у женщин русской этнической группы с инсомнией в перименопаузе повышены уровни AGEs, АОРР, активность глутатионредуктазы и соотношение GSH/GSSG при снижении уровня GSSG, а в постменопаузе отмечается повышение уровня 8-ОНdG. У женщин бурятской этнической группы с инсомнией независимо от фазы климактерического периода повышен уровень GSH и соотношение GSH/GSSG. При сравнении исследуемых показателей женщин с инсомнией между фазами климактерия были выявлены более высокий уровень 8-ОНdG, GSSG и более низкая активность глутатионредуктазы и соотношения GSH/GSSG в постменопаузе по сравнению с перименопаузой у женщин русского этноса и более высокие уровни АОРР и соотношения GSH/GSSG в постменопаузе у женщин бурятского этноса.

По результатам дискриминантного анализа определены наиболее информативные показатели окислительного/карбонильного стресса и тиол-дисульфидной системы для каждой группы женщин с инсомнией. У женщин русского этноса с инсомнией в перименопаузе наиболее информативными показателями были АОРР, AGEs, 8-ОНdG, GSSG и активность глутатионредуктазы; в постменопаузе - АОРР, 8-ОНdG и активность глутатионредуктазы. У женщин бурятского этноса с инсомнией в перименопаузе наиболее информативными показателями были AGEs, GSH, GSSG и GSH/GSSG; в постменопаузе - AGEs, GSSG и активность глутатионредуктазы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты диссертационной работы расширили существующие представления о характере окислительного/карбонильного стресса у женщин русского и бурятского этноса с инсомнией в разных фазах климактерия.

Получены новые сведения о наиболее информативных показателях окислительного/карбонильного стресса и тиол-дисульфидной системы, которые могут быть использованы в качестве дополнительного критерия для оценки предрасположенности к нарушениям сна в период климактерия у женщин русского и бурятского этноса и служить основой для разработки персонализированного подхода к патогенетической антиоксидантной терапии в коррекции и профилактики окислительного/карбонильного стресса.

Материалы диссертационной работы внедрены в учебные процессы кафедр нормальной физиологии, патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «ИГМУ» МЗ РФ и кафедры физиологии и психофизиологии

ФГБОУ ВО «ИГУ», а также включены в работу Центра инновационной медицины ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутска.

Исследовательская работа проводилась в соответствии с тематическими планами НИР ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ в рамках фундаментального научного исследования №121022500180-6 «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах», поискового научного исследования № АААА-А20-120120790029-5 «Поиск диагностических паттернов и прогностических маркеров ранних (додементных) когнитивных расстройств у больных с нарушениями сна в различных возрастных и гендерных группах», а также при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 20-415-380001 «Этногенетический маркер нарушений цикла "сон-бодрствование": шаг к персонализированной профилактике и коррекции старения у представительниц Иркутской области».

### **Методология и методы исследования**

Объектами исследования стали 264 женщины климактерического периода в возрасте от 45 до 60 лет. Все женщины прошли клинико-anamnestическое обследование, которое включало: сбор анамнеза, идентификацию этнической принадлежности с последующим отнесением женщин в группы русского или бурятского этноса, общеклиническое обследование, гинекологический осмотр с определением фазы климактерия. Выявление инсомнических расстройств устанавливалось методом анкетного опроса и полисомнографического исследования (ПСГ) для определения испытуемых в основные и контрольные группы.

Для изучения параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы были использованы иммуноферментные (AGEs, 8-OHdG, глутатион-S-трансфераза  $\pi$ ), спектрофотометрические (AOPP, активность глутатионредуктазы), флуорометрические (GSH, GSSG) и статистические методы анализа.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью методов описательной статистики, одномерного анализа с использованием параметрических и непараметрических методов тестирования гипотез, корреляционного анализа Спирмана и дискриминантного анализа.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Интенсивность окислительной модификации биомолекул выше у женщин бурятской этнической группы независимо от фазы климактерия с компенсаторным повышением у них активности глутатион-S-трансферазы  $\pi$ .

2. Инсомния в постменопаузе ассоциирована с развитием окислительного стресса в обеих этнических группах с окислительным повреждением ДНК у пациенток русского этноса; развитием карбонильного стресса - у женщин русской этнической группы в перименопаузе.

3. Активация тиол-дисульфидной системы сопровождает инсомнию у пациенток бурятского этноса независимо от фазы климактерия и русского этноса в перименопаузе, что является патогенетическим обоснованием дифференцированного

подхода к антиоксидантной терапии коррекции и профилактики у них окислительного/карбонильного стресса.

4. Математические модели на основе показателей карбонильного стресса, окислительной модификации ДНК и тиол-дисульфидной системы демонстрируют превалирование вклада прооксидантного звена у пациенток русского этноса и антиоксидантного компонента у пациенток бурятского этноса и позволяют с точностью от 77,63% до 90,7% охарактеризовать пациенток с инсомнией в зависимости от фазы климактерия и этнической принадлежности.

#### **Степень достоверности**

Результаты и выводы диссертационной работы обоснованы достаточным объемом проведенных исследований, с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета современных статистических компьютерных программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США).

#### **Апробация результатов**

Результаты диссертационной работы обсуждены и представлены на научных заседаниях Учёного совета ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Основные результаты работы представлены на: IV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 2020 г.); 27th Annual Conference Free Radical Biology & Medicine (Orlando, 2020); XVI Байкальской международной научно-практической конференции «Современные возрастные и гендерные проблемы психосоматики» (Иркутск, 2021 г.); 23rd International Conference on "Oxidative Stress, Redox Homeostasis & Antioxidants" (Paris, 2021); Международном междисциплинарном семинаре «Благосостояние народа саами. Ценность репродуктивного здоровья и качества окружающей среды» (Апатиты, 2022 г.); Всероссийской междисциплинарной молодежной научной конференции «X Информационная школа молодого ученого» (Екатеринбург, 2022 г.); VIII Научно-практической конференции молодых учёных Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (Иркутск, 2022 г.); V Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 2022 г.).

#### **Личный вклад автора**

Личное участие автора заключается в первичной обработке исследуемого материала, постановке и проведении методик исследования, обобщении и интерпретации полученных результатов, апробации результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и написании рукописи диссертации.

#### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 14 работ, из которых 12 публикаций в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, в том числе в отечественных и зарубежных рецензируемых журналах индексируемых в базах Russian Science Citation Index, Web of Science и Scopus.

## **Объём и структура диссертационной работы**

Диссертационная рукопись изложена на 130 страницах машинописного текста. Работа включает в себя 10 рисунков и 11 таблиц; состоит из введения, глав "обзор литературы", "материалы и методы", "результаты и обсуждение", заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Список цитированной литературы включает 296 источников, из которых 127 на русском языке и 169 – на иностранных языках.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Структура настоящего исследования состояла из трёх этапов, включающих клиническую, сомнологическую и лабораторную часть. В исследовании приняли участие женщины-добровольцы и пациентки Сомнологического центра ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ в возрасте от 45 до 60 лет.

На первом этапе был собран анамнез испытуемых, все женщины прошли общеклиническое обследование (оценка индекса массы тела (ИМТ) согласно рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения (1997), измерение уровня артериального давления в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2004), температуры тела, оценка показателей уровня глюкозы в крови натощак и липидограммы), осмотр гинеколога, включая УЗИ-диагностику, мазок на онкоцитологию и осмотр молочных желез, определение уровней лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), а также установление этнической принадлежности, которую определяли на основании генеалогического анамнеза (два поколения родителей одной этнической группы) и самоидентификации с учетом элементов фенотипа. **На первом этапе критерии исключения из исследования предполагали у испытуемых:** обострение хронических заболеваний, применение заместительной гормонотерапии и антиоксидантных препаратов, хирургическую менопаузу, наличие сахарного диабета.

По результатам гинекологического обследования женщины были разделены на группы перименопаузы и постменопаузы. **Критерии включения женщин в группу перименопаузы:** изменение ритма менструаций по типу олигоменореи или отсутствие менструальной функции в течение 12-ти месяцев, нефункциональность эндометрия, а именно несоответствие структуры и толщины эндометрия, соответствующего 1 и 2 фазам менструального цикла и истощение фолликулярного аппарата яичников (УЗИ-диагностика). **Критерии включения женщин в группу постменопаузы:** отсутствие менструальной функции более 24 месяцев, уровень ФСГ > 25 мЕд/мл, индекс ЛГ/ФСГ < 1, тонкий нефункциональный эндометрий, М-эхо 0,3 см или меньше, отсутствие фолликулярного аппарата яичников (УЗИ-диагностика). Для количественной оценки выраженности климактерического синдрома использовали опросник модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Куппермана (1959) в модификации Е. В. Уваровой (1983), в котором были учтены нейровегетативные, психоэмоциональные и метаболические проявления у женщин в течение суток.



На втором этапе определяли наличие нарушений сна с помощью следующих опросников:

1. Специализированный опросник сна (Стэнфордский центр изучения сна, США), 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.

2. Тест для оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) (Bastien С.Н., 2001).

Женщинам с жалобами на храп дополнительно проводили ПСГ-исследование для исключения синдрома обструктивного апноэ сна. Вспомогательными критериями для включения женщин в основные группы были жалобы на нарушение сна в течение 6 и более месяцев, повторяющиеся от 4 ночей в неделю, в виде затруднённого засыпания (более 20 минут от момента выключения света), частых ночных пробуждений (не менее 2–3 эпизодов за ночь) и трудности утреннего пробуждения (Полуэктов М.Г. и др., 2016).

**Критерии исключения на втором этапе:** работа по сменам, «вечерний» хронотип, наличие хронических нарушений сна (до наступления менопаузы), применение гипнотиков в течение последних двух недель, наличие синдрома обструктивного апноэ сна.

В конечном итоге в зависимости от этнической принадлежности, стадии менопаузы и наличия инсомнических расстройств женщины были разделены на 4 контрольные и 4 основные группы: русский этнос, перименопауза контроль (n = 21), перименопауза инсомния (n = 34), постменопауза контроль (n = 31), постменопауза инсомния (n = 50); бурятский этнос, перименопауза контроль (n = 18), перименопауза инсомния (n = 26), постменопауза контроль (n = 16), постменопауза инсомния (n = 34).

По возрасту, ИМТ, наличию сопутствующих патологий, показателям липидного профиля и глюкозы группы были сопоставимы между собой, однако у женщин русского этноса без инсомнии коэффициент атерогенности был выше в группе постменопаузы по сравнению с перименопаузой ( $p=0,007$ ). Показатели тяжести инсомнии и ММИ (Куперман-Уварова) представлены в таблице 1.

На третьем этапе испытуемым были проведены исследования параметров свободнорадикального окисления и тиол-дисульфидной системы. В качестве материала для исследований использовали плазму, сыворотку крови и лизат эритроцитов.

#### **Методы статистической обработки данных**

Статистическую обработку данных проводили с помощью специализированного пакета статистических и прикладных программ STATISTICA 10 (Stat-Soft Inc, США). Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка, а также визуально-графическим методом. Использовались описательная статистика в виде среднего арифметического ( $m$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$ ), медианы (Me), 1-й и 3-й квартили (Q1; Q3). Для показателей, соответствовавших закону нормального распределения, анализ межгрупповых различий проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим сравнением групп по t-критерию

Стьюдента (t-test). Для показателей, не соответствующих нормальному распределению, анализ межгрупповых различий для независимых выборок проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks) и медианного теста (Median test) с последующими апостериорными сравнениями с использованием критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-Test). Качественные признаки представлялись в виде абсолютных величин и частоты событий (процента наблюдений), их сравнение проводили с помощью критерия  $\chi^2$ . Для анализа внутригрупповых взаимосвязей количественных признаков применяли корреляционный анализ Спирмана с определением коэффициента корреляции ( $r$ ). Для классификации полученных результатов, оценки качества классификации и выбора наиболее информативных показателей использовали многофакторный дискриминантный анализ (Михалевич И.М., 2015). Критический уровень значимости принимался за 5% ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 1 – Некоторые параметры клинической характеристики обследуемых этнических групп

Параметры	Перименопауза		Постменопауза		Р-значение
	Контроль	Инсомния	Контроль	Инсомния	
	1	2	3	4	
	Русская этническая группа				
	m±σ				
Возраст, г	49±2,86	50±2,91	58±5,52	57±4,46	P<0,001 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> <0,001 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> <0,001 <sup>2</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,24±6,65	28,98±5,45	29,21±5,87	30,73±6,95	P=0,752 <sup>1</sup>
Insomnia Severity Index, баллы	3,65±2,32	15,58±3,12	4,1±1,88	17,99±5,41	P<0,001 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> <0,001 <sup>2</sup> P <sub>3-4</sub> <0,001 <sup>2</sup>
	n(%)				
	ММИ (Куперман-Уварова), степень:				
Легкая	15(71,4)	22(64,7)	17(54,8)	23(46)	P=0,164 <sup>3</sup>
Средняя	6(28,6)	12(35,3)	14(45,2)	27(54)	
Тяжелая	-	-	-	-	
	Бурятская этническая группа				
	m±σ				
Возраст, г	49±2,25	49±2,68	57±5,51	57±4,25	P<0,000 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> <0,001 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> <0,001 <sup>2</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,19±7,25	27,16±4,51	28,19±4,32	27,23±3,66	P=0,852 <sup>1</sup>
Insomnia Severity Index, баллы	3,81±1,75	16,22±3,63	2,99±2,12	18,32±4,11	P<0,001 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> <0,001 <sup>2</sup> P <sub>3-4</sub> <0,001 <sup>2</sup>
	n(%)				
	ММИ (Куперман-Уварова), степень:				
Легкая	14(77,8)	19(73,1)	11(68,7)	23(67,6)	P=0,878 <sup>3</sup>
Средняя	4(22,2)	7(26,9)	5(31,3)	11(32,4)	
Тяжелая	-	-	-	-	

1- Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA)

2 - критерий t-Стьюдента (t-test)

3 – критерий  $\chi^2$

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Исследование параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы в контрольных группах женщин русского и бурятского этноса в зависимости от фазы климактерия

Различия между фазами климактерия у женщин обеих этнических групп были выявлены только в увеличении уровня АОРР в постменопаузе по сравнению с перименопаузой. Сравнение параметров карбонильного стресса и окислительной модификации ДНК между этническими группами показало более высокое содержание АОРР в перименопаузе и уровня AGEs, 8-OHdG в пери- и постменопаузе у женщин бурятского этноса (Таблица 2).

Таблица 2 - Параметры карбонильного стресса, окислительной модификации ДНК и компонентов тиол-дисульфидной системы в контрольных группах женщин русского и бурятского этноса

Показатель	Русская этническая группа		Бурятская этническая группа		Р-значение
	Перименопауза	Постменопауза	Перименопауза	Постменопауза	
	1	2	3	4	
	m ± σ Me [Q1; Q3]				
АОРР, нмоль/л	20,70±5,41 19,8 [16,85; 23,97]	34,81±9,19 36,9 [27,09; 43,95]	27,39±7,48 26,3 [23,44; 30,91]	31,40±3,21 31,16 [29,32; 34,46]	P<0,001 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> <0,001 <sup>2</sup> P <sub>3-4</sub> =0,021 <sup>2</sup> P <sub>1-3</sub> =0,011 <sup>2</sup>
AGEs, нг/мл	3770,89±1020,68 3685,87 [3376,11; 4318]	4178,05±1180,84 4274,59 [3282,21; 4818,34]	4953,97±695,13 5015 [4584,49; 5486,96]	4943,26±855,88 4970 [4710; 5660]	P=0,002 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> =0,002 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,041 <sup>2</sup>
8-OHdG, нг/мл	0,803±0,486 0,81 [0,37; 1,12]	0,96±0,58 0,85 [0,46; 1,37]	2,41±2,34 1,58 [0,61; 4,37]	2,37±2,08 1,47 [0,97; 3,87]	P=0,026 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> =0,034 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,035 <sup>2</sup>
GSH, ммоль/л	2,31±0,41 2,36 [1,89; 2,61]	2,26±0,48 2,39 [2,14; 2,58]	1,98±0,47 1,88 [1,68; 2,13]	1,99±0,46 1,81 [1,61; 2,43]	P=0,007 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> =0,014 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,036 <sup>2</sup>
GSSG, ммоль/л	2,13±0,31 2,10 [1,93; 2,40]	2,10±0,36 1,99 [1,86; 2,35]	1,90±0,31 1,96 [1,67; 2,04]	1,96±0,13 1,95 [1,88; 2,03]	P=0,213 <sup>1</sup>
GSH/GSSG	1,10±0,21 1,17 [0,89; 1,22]	1,09±0,25 1,15 [0,99; 1,22]	1,08±0,38 0,96 [0,84; 1,37]	1,02±0,26 0,92 [0,84; 1,22]	P=0,268 <sup>1</sup>
Глутатион- редуктаза, Е/л	72,49±12,73 75,5 [67,5; 80,2]	82,73±11,24 83,2 [74,6; 90,2]	81,13±19,0 74,7 [67,15; 88,7]	79,59±12,14 78,05 [71,8; 86,6]	P=0,24 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,049 <sup>2</sup>
Глутатион- S- трансфераза т, нг/мл	2049,35±769,25 2025,73 [1457,93; 2818,66]	2180,23±806,72 1936,0 [1422,95; 2957,21]	2852,52±826,672 617,47 [2249,89; 3270,49]	2756,83±572,82 2815,92 [2235,68; 3065,02]	P=0,034 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> =0,034 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,049 <sup>2</sup>

1-критерий Краскела-Уоллиса (ANOVA by Ranks);

2-критерий Манна-Уитни (U-test)

При оценке компонентов тиол-дисульфидной системы между фазами климактерия у женщин русского этноса выявлена высокая активность глутатионредуктазы в постменопаузе. При сравнении показателей тиол-дисульфидной системы женщин двух этнических групп между собой был обнаружен более низкий уровень GSH и более высокий уровень глутатион-S-трансферазы  $\pi$  у женщин бурятского этноса как в пери-, так и в постменопаузе.

**Исследование параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин русского и бурятского этноса в зависимости от наличия инсомнии**

На следующем этапе была проведена оценка частоты встречаемости женщин с инсомнией в климактерическом периоде с тем или иным содержанием в крови продуктов окислительного/карбонильного стресса и компонентов системы глутатиона (границы нормы показателей продуктов свободнорадикального окисления и компонентов глутатионовой системы для групп контроля рассчитывались с учетом коэффициента Йейтса ( $M \pm t * m$ )).

По результатам проведенного анализа выявлено, что в русской этнической группе 79,36% пациенток имеют высокое значение 8-OHdG; в группе пациенток бурятского этноса 90,57% женщин имеют высокое содержание GSH и у 74,51% соотношение GSH/GSSG сдвинуто в сторону увеличения восстановительного потенциала (Рисунок 1).

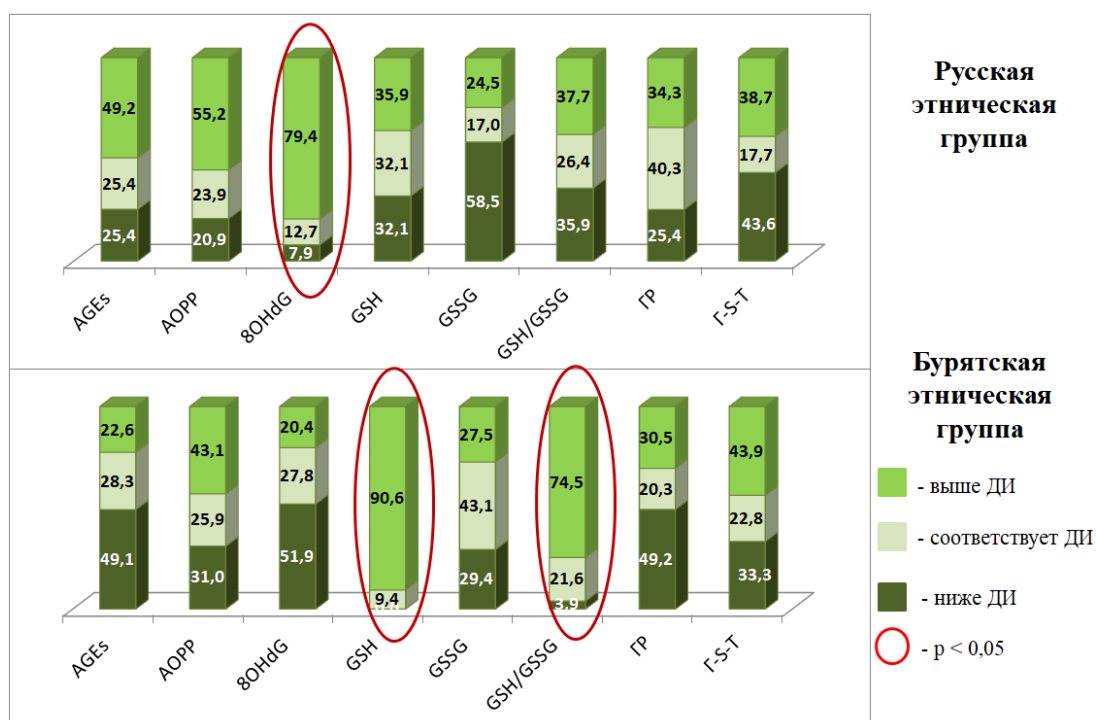


Рисунок 1 - Частота встречаемости (%) женщин двух этнических групп с инсомнией с различным содержанием в крови продуктов окислительного/карбонильного стресса и компонентов тиол-дисульфидной системы

**Исследование параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин русской этнической группы в зависимости от наличия инсомнии в разных фазах климактерия**

При оценке показателей свободнорадикального окисления и компонентов тиол-дисульфидной системы в группах женщин русского этноса с инсомнией в климактерии выявлено увеличение у них уровня AGEs, AOPP, активности глутатионредуктазы, соотношения GSH/GSSG, а также снижение уровня GSSG в перименопаузе; в постменопаузе – увеличение уровня 8-OHdG. При сравнении основных групп между собой выявлено повышение уровня 8-OHdG и GSSG с одновременным снижением активности глутатионредуктазы и отношения GSH/GSSG в постменопаузе (Таблица 3).

Таблица 3 - Параметры карбонильного стресса, окислительной модификации ДНК и тиол-дисульфидной системы у женщин русской этнической группы в зависимости от наличия инсомнии

Показатель	Перименопауза		Постменопауза		Р-значение
	Контроль	Инсомния	Контроль	Инсомния	
	1	2	3	4	
	m ±σ Me [Q1; Q3]				
AOPP, нмоль/л	20,70±5,41 19,8 [16,85; 23,97]	30,64±10,53 28,92 [22,27; 40]	34,81±9,19 36,9 [27,09; 43,95]	36,82±12,91 35,67 [26,8; 47,31]	P<0,001 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,002 <sup>2</sup> P <sub>1-3</sub> < 0,001 <sup>2</sup>
AGEs, нг/мл	3770,89±1020,68 3685,87 [3376,11; 4318]	4443,46±677,24 4533,10 [3834,09; 5098]	4178,05±1180,84 4274,59 [3282,21; 4818,34]	4144,15±14,27 4344,70 [3488,29; 4901,26]	P=0,234 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,039 <sup>2</sup>
8-OHdG, нг/мл	0,803±0,486 0,81 [0,37; 1,12]	1,42±0,93 1,16 [0,63; 2,17]	0,96±0,58 0,85 [0,46; 1,37]	1,62±0,85 1,37 [1,03; 2,29]	P<0,001 <sup>1</sup> P <sub>3-4</sub> <0,001 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,026
GSH, ммоль/л	2,31±0,41 2,36 [1,89; 2,61]	2,33±0,38 2,33 [2,12; 2,70]	2,26 ± 0,48 2,39 [2,14; 2,58]	2,30 ± 0,32 2,38 [2,16; 2,56]	P=0,931 <sup>1</sup>
GSSG, ммоль/л	2,13 ± 0,31 2,10 [1,93; 2,40]	1,82±0,36 1,87 [1,56; 1,99]	2,10±0,36 1,99 [1,86; 2,35]	1,96±0,34 1,93 [1,70; 2,07]	P=0,035 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,016 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,007 <sup>2</sup>
GSH/GSSG	1,10±0,21 1,17 [0,89; 1,22]	1,31±0,28 1,28 [1,12; 1,45]	1,09±0,25 1,15 [0,99; 1,22]	1,19±0,18 1,16 [1,04; 1,31]	P=0,039 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,048 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> = 0,005 <sup>2</sup>
Глутатион- редуктаза, Е/л	72,49±12,73 75,5 [67,5; 80,2]	88,13±15,38 85,1 [79,3; 89,63]	82,73±11,24 83,2 [74,6; 90,2]	80,53±16,86 78,6 [74,1; 87,5]	P=0,014 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,011 <sup>2</sup> P <sub>1-3</sub> =0,049 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,009 <sup>2</sup>
Глутатион- S- трансфераза л, нг/мл	2049,35±769,25 2025,73 [1457,93; 2818,66]	2452,75±1428,65 1931,19 [1515,4; 3409,27]	2180,23±806,72 1936,0 [1422,95; 2957,21]	2272,39±1024,17 1863 [1532,6; 2734,54]	P=0,972 <sup>1</sup>

1-критерий Краскела-Уоллиса (ANOVA by Ranks);

2-критерий Манна-Уитни (U-test)

Далее для женщин с инсомнией был проведен внутригрупповой корреляционный анализ между исследуемыми показателями. Учитывая изменения исследуемых параметров в группе пациенток в перименопаузе, выявленные взаимосвязи логично дополняют картину полученных данных: отсутствие достоверных различий в показателе 8-OHdG ассоциировано со снижением уровня GSSG и увеличением GSH/GSSG (рисунок 2а). У пациенток в постменопаузе значение содержания 8-OHdG обратно коррелирует с другими показателями продуктов окисления, поэтому мы наблюдаем отсутствие изменений в продуктах гликирования и окисления белков на фоне увеличения уровня окисленных гуанозинового оснований. В цепочке взаимосвязей компонентов системы глутатиона все показатели имеют положительную корреляцию друг с другом, что указывает на активную работу данной системы, за счёт своевременного восполнения её резерва (рисунок 2б).

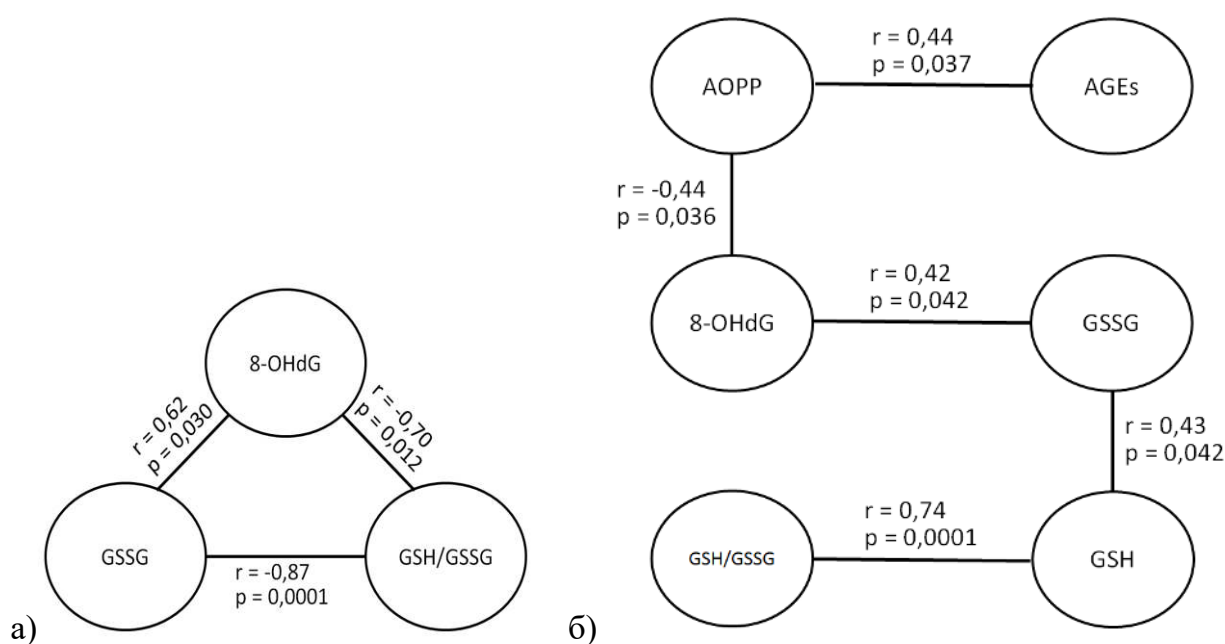


Рисунок 2 - Корреляционные взаимосвязи между показателями окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин русского этноса с инсомнией в перименопаузе (а) и постменопаузе (б)

Таким образом, совокупность исследуемых показателей у женщин русского этноса с инсомнией в перименопаузе можно рассматривать как подтверждение адаптационных возможностей, а у женщин с инсомнией в постменопаузе - развития дизадаптации, связанной с окислительной модификацией ДНК.

**Исследование параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин бурятской этнической группы в зависимости от наличия инсомнии в разных фазах климактерия**

При оценке параметров окислительного/карбонильного стресса и компонентов тиол-дисульфидной системы у женщин бурятского этноса с инсомнией в период климактерия не выявлено каких-либо изменений в показателях свободнорадикального

окисления биомолекул. Результаты оценки параметров глутатионовой системы показали, что при наличии инсомнических расстройств происходит повышение уровня GSH, с одновременным увеличением соотношения GSH/GSSG у женщин бурятского этноса в обеих фазах климактерия. Сравнение параметров глутатионовой системы у женщин основных групп между фазами климактерия выявило увеличение уровня AOPP и соотношения GSH/GSSG в стадии постменопаузы (Таблица 4).

Таблица 4 - Параметры карбонильного стресса, окислительной модификации ДНК и тиол-дисульфидной системы у женщин бурятской этнической группы в зависимости от наличия инсомнии

Показатель	Перименопауза		Постменопауза		P-значение
	Контроль	Инсомния	Контроль	Инсомния	
	1	2	3	4	
	m ±σ Me [Q1; Q3]				
AOPP, нмоль/л	27,39±7,48 26,3 [23,44; 30,91]	29,5±7,97 27,5 [24,79; 33,95]	31,40±3,21 31,16 [29,32; 34,46]	36,82±12,91 35,67 [26,8; 47,31]	P=0,009 <sup>1</sup> P <sub>1-3</sub> =0,021 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,040 <sup>2</sup>
AGEs, нг/мл	4953,97±695,13 5015 [4584,49; 5486,96]	4726,5±694,16 4835 [4291,09; 5200]	4943,26±855,88 4970 [4710; 5660]	4722,7±834,71 4765 [4185; 5125]	P=0,388 <sup>1</sup>
8-OHdG, нг/мл	2,41±2,34 1,58 [0,61; 4,37]	2,37±2,46 1,55 [0,72; 2,7]	2,37±2,08 1,47 [0,97; 3,87]	2,49±2,42 1,58 [0,81; 4,49]	P=0,982 <sup>1</sup>
GSH, ммоль/л	1,98±0,47 1,88 [1,68; 2,13]	2,59±0,5 2,44 [2,26; 2,85]	1,99±0,46 1,81 [1,61; 2,43]	2,70±0,31 2,76 [2,45; 2,92]	P<0,001 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> <0,001 <sup>2</sup> P <sub>3-4</sub> <0,001 <sup>2</sup>
GSSG, ммоль/л	1,90±0,31 1,96 [1,67; 2,04]	2,02±0,4 1,98 [1,84; 2,23]	1,96±0,13 1,95 [1,88; 2,03]	1,87±0,22 1,88 [1,77; 1,98]	P=0,343 <sup>1</sup>
GSH/GSSG	1,08±0,38 0,96 [0,84; 1,37]	1,32±0,37 1,19 [1,12; 1,41]	1,02±0,26 0,92 [0,84; 1,22]	1,48±0,24 1,45 [1,31; 1,66]	P<0,001 <sup>1</sup> P <sub>1-2</sub> =0,026 <sup>2</sup> P <sub>3-4</sub> <0,001 <sup>2</sup> P <sub>2-4</sub> =0,007 <sup>2</sup>
Глутатион- редуктаза, Е/л	81,13±19,0 74,7 [67,15; 88,7]	78,69±23,45 71,2 [61,8; 83,9]	79,59±12,14 78,05 [71,8; 86,6]	80,54±21,86 78,8 [66,7; 93,7]	P=0,679 <sup>1</sup>
Глутатион- S- трансфераза л, нг/мл	2852,52±826,67 2617,47 [2249,89; 3270,49]	2667,11±1143,46 2702,43 [1763,36; 3596,2]	2756,83±572,82 2815,92 [2235,68; 3065,02]	2830,78±77 3024,72 [2489,87; 3309,37]	P=0,834 <sup>1</sup>

1-критерий Краскела-Уоллиса (ANOVA by Ranks);

2-критерий Манна-Уитни (U-test)

Согласно результатам корреляционного анализа, у пациенток в перименопаузе увеличение GSH/GSSG коррелирует с увеличением уровня GSH и снижением GSSG, в результате увеличения активности глутатионредуктазы, что приводит к снижению карбонильных продуктов метаболизма (рисунок 3а). Данный вид корреляционных взаимосвязей показывает классический механизм функционирования тиол-дисульфидной

системы, заключающийся в инактивации электрофильных продуктов метаболизма и поддержании GSH на необходимом уровне.

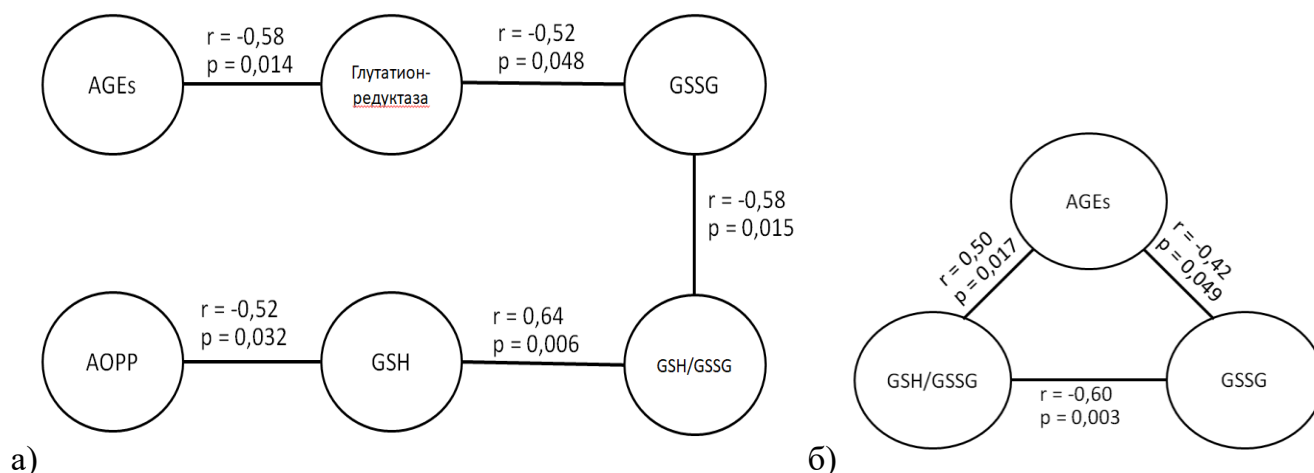


Рисунок 3 - Корреляционные взаимосвязи между показателями окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин бурятского этноса с инсомнией в перименопаузе (а) и постменопаузе (б)

Анализ корреляций у пациенток в постменопаузе показал изменение структуры некоторых функциональных взаимосвязей при продолжительности климактерического периода. Так, в постменопаузе сохраняется характерная для перименопаузы взаимосвязь между GSSG и GSH/GSSG, однако при этом уровень AGEs приобретает противоположную тенденцию – к накоплению (рисунок 3б).

В результате, несмотря на высокую интенсивность метаболических процессов, являющейся вариантом адаптации к региональным условиям среды, клинические проявления ряда патологий, в том числе инсомния, у женщин бурятского этноса протекают более благоприятно и не приводят к развитию серьезных дисфункций метаболизма.

### **Математические модели для оценки наличия инсомнии в зависимости от фазы климактерия на основе наиболее информативных показателей окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы**

На следующем этапе исследования был применён дискриминантный анализ для получения наиболее информативных показателей окислительного/карбонильного стресса и тиол-дисульфидной системы у женщин двух этнических групп с инсомнией в разных фазах климактерия (Таблица 5). По выявленным информативным показателям были составлены уравнения линейной классификационной функции, которые дают возможность отнести женщин русского и бурятского этноса в климактерическом периоде к контрольной или основной группе. Определение женщин в контрольную или основную группу осуществляется по принципу большего значения F, полученного расчетным путём. Точность правильности классификации для женщин русского этноса в перименопаузе составляет 90,7%, в постменопаузе - 77,63%. Для женщин бурятского



этноса в перименопаузе точность правильности классификации составляет 80%, в постменопаузе - 85,42%.

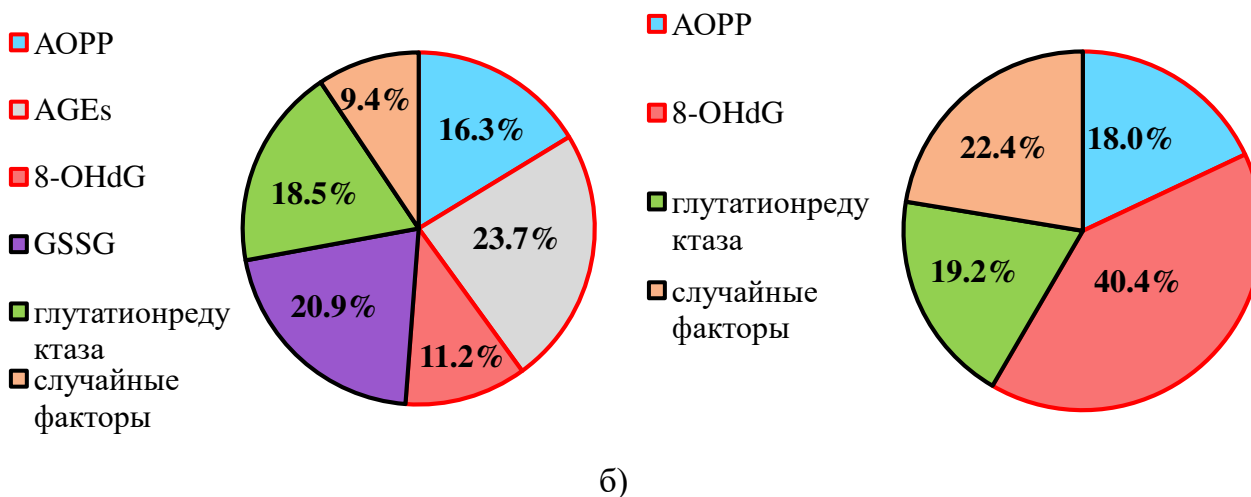
Таблица 5 – Уравнения линейной классификационной функции и наиболее информативные показатели окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин двух этнических групп в разных фазах климактерия

Сравниваемые группы	Наиболее информативные показатели	Уравнения линейной классификационной функции
Контроль / инсомния в перименопаузе, русский этнос	AOPP, AGEs, 8-OHdG, GSSG, глутатионредуктаза	F1 = -63,29 + 0,44*AOPP + 0,01*AGEs + 0,65*глутатионредуктаза + 13,78*GSSG - 0,74*8-OHdG; F2 = -78,51 + 0,61*AOPP + 0,01*AGEs + 0,78*глутатионредуктаза + 7,94*GSSG + 0,514*8-OHdG
Контроль / инсомния в постменопаузе, русский этнос	AOPP, 8-OHdG, глутатионредуктаза	F1 = -36,56 + 3,81*8-OHdG + 0,64*глутатионредуктаза + 0,31*AOPP; F2 = -36,18 + 5,64*8-OHdG + 0,62*глутатионредуктаза + 0,35*AOPP
Контроль / инсомния в перименопаузе, бурятский этнос	AGEs, GSH, GSSG, GSH/GSSG	F1 = -332,27 - 267,92*GSH + 0,01*AGEs + 476,55*GSH/GSSG + 316,72*GSSG; F2 = -318,91 - 256,77*GSH + 0,01*AGEs + 462,40*GSH/GSSG + 309,13*GSSG
Контроль / инсомния в постменопаузе, бурятский этнос	AGEs, GSSG, глутатионредуктаза	F1 = -46,07 + 20,32*GSSG + 0,29*глутатионредуктаза + 0,01*AGEs; F2 = -59,84 + 26,56*GSSG + 0,35*глутатионредуктаза + 0,01*AGEs

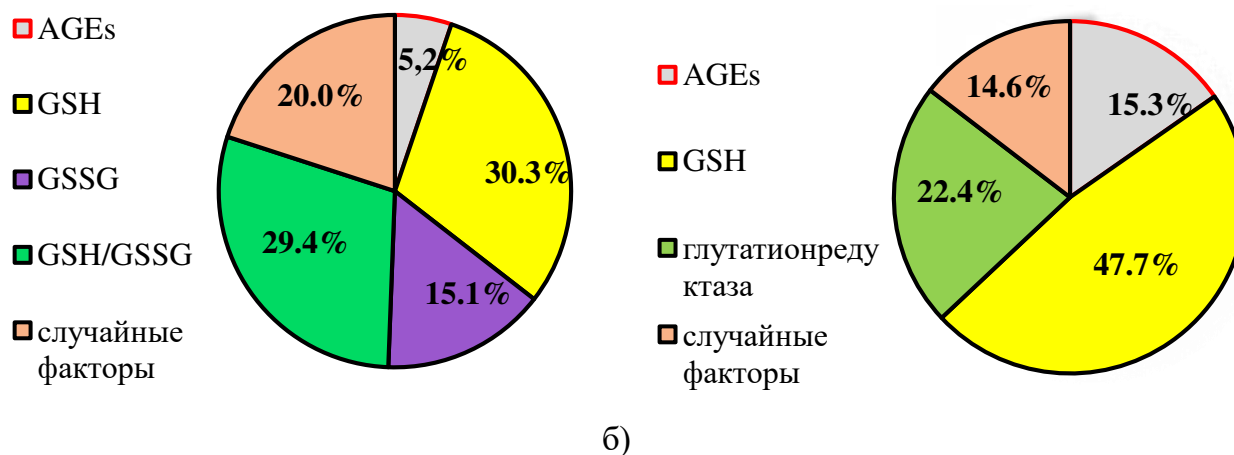
\*F1 – группа контроля; F2 – группа женщин с инсомнией.

После определения наиболее информативных показателей была проведена оценка вклада этих показателей (%) в различие сравниваемых групп женщин русского и бурятского этносов с инсомнией в период климактерия. У женщин русского этноса в перименопаузе процентное соотношение распределилось следующим образом: 51,2% в различие сравниваемых групп вносят вклад прооксидантные факторы, 39,4% - антиоксидантные факторы и 9,4% приходится на случайные факторы (рисунок 4а). В постменопаузе у женщин русского этноса основной вклад вносят прооксидантные факторы, которые составляют 58,4%, 19,2% вклада принадлежит антиоксидантным факторам и 22,4% случайным (рисунок 4б). Из этого следует, что нарушения свободнорадикального гомеостаза у женщин русского этноса зависят от длительности климактерия и наличия инсомнии, поэтому более выраженные нарушения встречаются у женщин в постменопаузе.

У женщин бурятского этноса в перименопаузе основной вклад вносят антиоксидантные факторы, которые составляют 74,8%, прооксидантные факторы имеют 5,2% вклада (рисунок 5а). В постменопаузе у женщин бурятского этноса антиоксидантные факторы составляют 70,1%, прооксидантные - 15,3% (рисунок 5б). Таким образом, у женщин бурятского этноса с инсомнией в климактерическом периоде отмечается превалирование антиоксидантного звена.



а) б)  
Рисунок 4 - Вклад наиболее информативных показателей окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы в различие контрольной и основной групп у женщин русского этноса в перименопаузе (а) и в постменопаузе (б)



а) б)  
Рисунок 5 - Вклад наиболее информативных показателей окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы в различие контрольной и основной групп женщин бурятского этноса в перименопаузе (а) и постменопаузе (б)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая изменения редокс-гомеостаза при инсомнии в климактерическом периоде, ассоциированного с этнической принадлежностью и менопаузальным статусом женщин, на основе полученных и литературных данных была составлена концептуальная схема изменений параметров окислительного/карбонильного стресса и тиол-дисульфидной системы у женщин русского и бурятского этносов (рисунок 6).

Согласно базовой модели патогенеза инсомнии в развитии данного вида нарушений принимают участие 3 группы факторов: предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие (Spielman A.J., 1987). На данной схеме менопаузу можно представить провоцирующим фактором, при котором изменения гормонального фона, в том числе снижение уровня мелатонина и нарушение его хронобиологических ритмов способствуют развитию инсомнии в данном периоде (Семёнова Н.В., 2018). В свою очередь при инсомнии происходит дисбаланс между процессами свободнорадикального окисления и процессами антиоксидантной защиты, который может протекать по двум путям развития: *адаптационный* – активность антиоксидантной системы увеличивается до уровня

интенсификации окислительных процессов, что стабилизирует баланс между образованием и утилизацией продуктов окисления; *дизадаптационный* – в системе свободнорадикальное окисление - антиоксидантная защита начинают преобладать процессы окисления, в результате чего накопление продуктов реакций окисления приводит к состоянию окислительного/карбонильного стресса. При сравнении исследуемых групп видно, что у женщин русского этноса при инсомнии в перименопаузе отмечается повышение концентрации показателей карбонильного стресса и активация тиол-дисульфидной системы, в постменопаузе увеличиваются только показатели окислительного стресса. У женщин бурятского этноса в перименопаузе увеличиваются значения GSH и GSH/GSSG, в постменопаузе вместе с увеличением уровня этих показателей также увеличивается показатели окислительного стресса.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости персонализированного подхода при назначении антиоксидантной терапии у женщин с инсомнией в климактерическом периоде. Женщинам русского этноса в перименопаузе необходима антиоксидантная терапия, направленная на снижение карбонильных продуктов метаболизма; в постменопаузе - комплексная антиоксидантная терапия. У женщин бурятского этноса в перименопаузе не обнаружено изменений по уровням продуктов окислительной модификации биомолекул, поэтому данной группе женщин не может быть рекомендована антиоксидантная терапия на основе исследуемых показателей, однако необходимо применение антиоксидантов для профилактики развития окислительного стресса по мере длительности менопаузы; в постменопаузе необходима антиоксидантная терапия, направленная на нивелирование окислительного стресса.

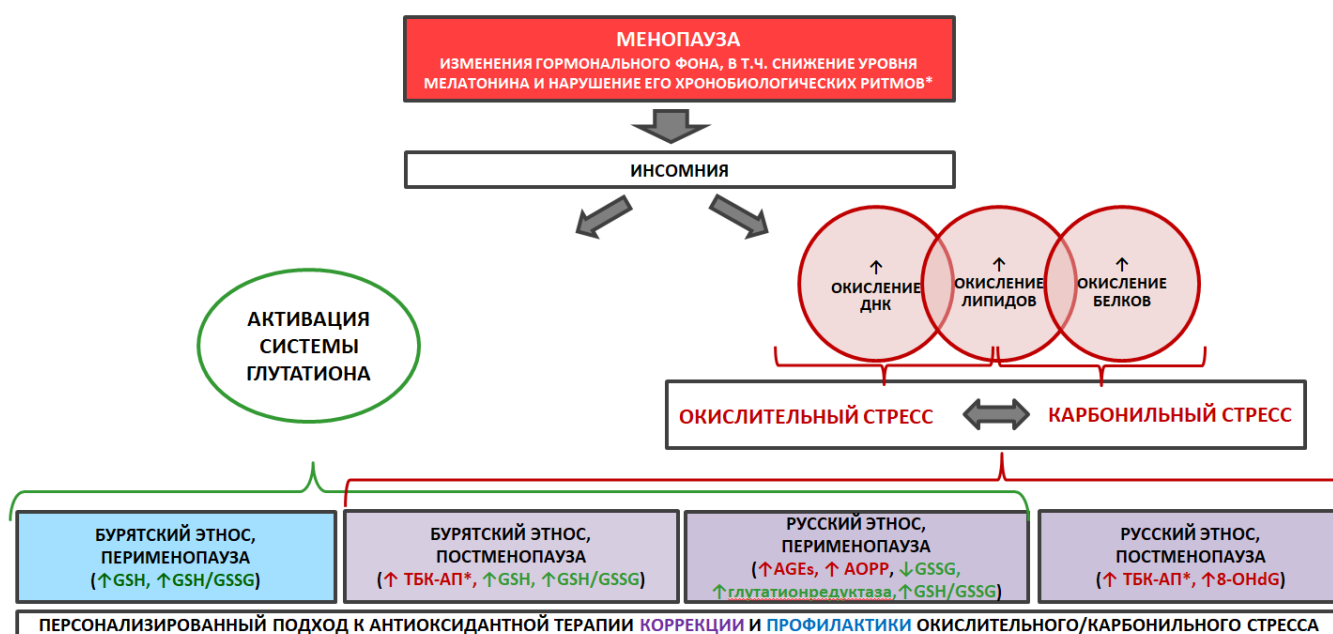


Рисунок 6 - Концептуальная схема изменений параметров окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у женщин русского и бурятского этносов с инсомнией на основе полученных и литературных\* данных.

## ВЫВОДЫ

1. Инсомния у женщин в климактерическом периоде ассоциирована с высоким уровнем 8-ОН-деоксигуанозина у 79,36% ( $p<0,05$ ) пациенток русской этнической группы, GSH и соотношения GSH/GSSG у пациенток бурятского этноса (90,57% и 74,51% соответственно,  $p<0,05$ ).

2. У женщин без инсомнии в постменопаузе по сравнению с перименопаузальным периодом выше уровень AOPP в обеих этнических группах ( $p<0,05$ ), активность глутатионредуктазы в русской этнической группе ( $p<0,05$ ).

3. Этнические различия в контрольных группах заключаются в более высоких уровнях AGEs, 8-ОН-деоксигуанозина, глутатион-S-трансферазы и низком содержании GSH у женщин бурятского этноса в пери- и постменопаузе ( $p<0,05$ ), а также высоком уровне AOPP в перименопаузе ( $p<0,05$ ).

4. У женщин русской этнической группы с инсомнией в перименопаузе повышены уровни AGEs, AOPP, активность глутатионредуктазы и соотношение GSH/GSSG ( $p<0,05$ ) при снижении уровня GSSG ( $p<0,05$ ); в постменопаузе отмечается повышение уровня 8-ОН-деоксигуанозина ( $p<0,05$ ). У женщин бурятской этнической группы с инсомнией независимо от фазы климактерического периода повышен уровень GSH и соотношение GSH/GSSG ( $p<0,05$ ).

5. Инсомния в постменопаузе у женщин русского этноса сопровождается более высоким уровнем 8-ОН-деоксигуанозина, GSSG ( $p<0,05$ ) и более низкой активностью глутатионредуктазы и соотношения GSH/GSSG ( $p<0,05$ ) по сравнению с перименопаузальным периодом; у пациенток бурятского этноса – более высоким уровнем AOPP и соотношения GSH/GSSG ( $p<0,05$ ).

6. Наиболее информативными показателями окислительной модификации биомолекул и тиол-дисульфидной системы у пациенток с инсомнией являются: у женщин русской этнической группы в перименопаузе - AOPP, AGEs, 8-ОНdG, GSSG, глутатионредуктаза, в постменопаузе – AOPP, 8-ОНdG, глутатионредуктаза; у женщин бурятского этноса в перименопаузе - AGEs, GSH, GSSG, GSH/GSSG, в постменопаузе – AGEs, GSSG, глутатионредуктаза.

7. Патогенетически обоснованным в коррекции и профилактике окислительного/карбонильного стресса у пациенток с инсомнией русской этнической группы в перименопаузе и бурятского этноса является применение антиоксидантов, не включающих глутатион; у пациенток русского этноса в постменопаузе – комплекс антиоксидантов.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. **Бричагина, А.С.** Система глутатиона при нарушениях сна / А.С. Бричагина, Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева // Acta Biomedica Scientifica. - 2020. - Т. 5, № 6. - С. 133-143. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.15 (Scopus)

2. Advanced oxidation protein products in menopausal women with insomnia / N.V. Semenova, I.M. Madaeva, **A.S. Brichagina** [et al.] // Free Radical Biology & Medicine. – 2020.

– Vol. 159, № S1. – P. 110. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.279 (**WOS, Scopus**)

3. Protein oxidation in women with different body mass index / N.V. Semenova, I.M. Madaeva, **A.S. Brichagina** [et al.] // Free Radical Biology & Medicine. – 2020. – Vol. 159, № S1. – P. 74-75. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.196 (**WOS, Scopus**)

4. Уровень продуктов окисления белков в плазме крови при инсомнии у женщин в пери- и постменопаузе» / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, **А.С. Бричагина**, Л.И. Колесникова // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т. 6, № 1. – С. 69-74. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.12 (**Scopus, RSCI**)

5. 8-гидрокси-2'-деоксигуанозин как маркер окислительного стресса при инсомнии / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, **А.С. Бричагина** [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171, № 3. – С. 369-372. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-3-369-372 (**RSCI**)

6. 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine as an Oxidative Stress Marker in Insomnia / N.V. Semenova, I.M. Madaeva, **A.S. Brichagina** [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2021. – Vol. 171, № 3. – P. 384-387. DOI: 10.1007/s10517-021-05233-0 (**WOS, Scopus**)

7. **Бричагина, А.С.** Возрастная менопауза и карбонильный стресс / А.С. Бричагина, Н.В. Семёнова, Л.И. Колесникова // Успехи геронтологии. – 2022. - Т. 35, № 2. – С. 206-213. DOI: 10.34922/AE.2022.35.2.004 (**Scopus, RSCI**)

8. Глутатионовый компонент антиоксидантного статуса у женщин с инсомнией в менопаузе / Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, **А.С. Бричагина** [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 173, № 6. – С. 765-769. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-6-765-769 (**RSCI**)

9. Параметры карбонильного стресса и окислительная модификация ДНК при возрастной менопаузе у женщин русской и бурятской этнических групп / Н.В. Семёнова, **А.С. Бричагина**, О.А. Никитина [и др.] // Экология человека. – 2022. – № 6. – С. 415-423. DOI: 10.17816/humeco105578 (**Scopus, RSCI**)

10. Ферментативное звено глутатионовой системы в крови у женщин русской и бурятской этнических групп в зависимости от фазы менопаузы / Н.В. Семёнова, **А.С. Бричагина**, И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2022. – Т. 58, № 4. – С. 284-290. DOI: 10.31857/S004445292204009X (**RSCI**)

11. Enzymatic Component of the Glutathione System in Russian and Buryat Women Depends on the Menopausal Phase / N.V. Semenova, **A.S. Brichagina**, I.M. Madaeva, L.I. Kolesnikova // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. – 2022. – Vol. 58, № 4. – P. 971-978. DOI: 10.1134/S0022093022040032 (**WOS, Scopus**)

12. Функциональное состояние глутатионовой системы у женщин бурятского этноса с инсомнией в климактерическом периоде / **А.С. Лесная**, Н.В. Семёнова, И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова // Acta Biomedica Scientifica. - 2022. – Т. 7, № 5. – С. 31-39. (**Scopus, RSCI**)

#### **Публикации в иных изданиях**

13. Oxidative stress in menopausal women with insomnia / N. V. Semenova, I. M. Madaeva, O. A. Nikitina, **A. S. Brichagina**, L. I. Kolesnikova // 23 rd International Conference

on "Oxidative Stress Reduction, Redox Homeostasis & Antioxidants", October 13-15, 2021 (International Society of Antioxidants, Paris Redox)

14. Этногенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений хронобиологических ритмов в менопаузе / Н. В. Семёнова, И. М. Мадаева, **А. С. Бричагина**, Т. А. Баирова, Л. И. Колесникова // «Международный Междисциплинарный Семинар «Благосостояние народа саами. Ценность репродуктивного здоровья и качества окружающей среды»: сборник тезисов, Апатиты, 17-18 февраля 2022 г., - С. 105-107. (РИНЦ)

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГР – глутатионредуктаза

Г-S-T – глутатион-S-трансфераза

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ – индекс массы тела

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ММИ – модифицированный менопаузальный индекс

ПСГ – полисомнографическое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

8-OHdG – 8-OH-2'-деоксигуанозин

AGEs – конечные продукты гликирования

AOPP – конечные продукты окисления белков

GSH – восстановленный глутатион

GSSG – окисленный глутатион