

Перспективные направления медицинских технологий коррекции нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп

Н.В. Семенова[✉], И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова

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

[✉]natkor_84@mail.ru

Аннотация

Цель. Разработать перспективные направления патогенетической коррекции нарушений сна в климактерическом периоде у женщин двух этнических групп.

Материалы и методы. Объектами исследования явились женщины климактерического периода русской и бурятской этнических групп (n=466), которые были разделены на контрольную группу (без нарушений сна) и основные подгруппы (с инсомнией и коморбидностью инсомнии с синдромом обструктивного апноэ сна). Всем женщинам провели клинико-anamnestическое обследование, генотипирование полиморфизма 3111T/C гена *Clock*, определение циркадного профиля секреции мелатонина, параметров липидного обмена и системы «перекисное окисление липидов–антиоксидантная защита».

Результаты. У европеоидов с нарушениями сна выявлена большая распространенность 3111T/T-генотипа и 3111T-аллеля гена *Clock* по сравнению с контролем ($p<0,05$). В перименопаузе у европеоидов выявили смещение пика секреции мелатонина на утренние часы, у монголоидов как в пери-, так и в постменопаузе отмечено общее снижение уровней мелатонина. Для пациенток обеих рас при коморбидности инсомнии и синдрома обструктивного апноэ сна характерно развитие дислипидемии, что в постменопаузе более выражено у европеоидов. Окислительный стресс при нарушениях сна более выражен у монголоидов. Предложены направления медицинских технологий коррекции нарушений сна: для европеоидов – носителей 3111T-аллеля гена *Clock* – применение препаратов мелатонина в вечернее время суток и светотерапия в ранние утренние часы; для монголоидов – препараты мелатонина для общего повышения его уровня; персонализированное назначение антиоксидантной терапии для всех пациенток; при наличии синдрома обструктивного апноэ сна – специфическая терапия для устранения нарушений дыхания во время сна.

Заключение. Наличие инсомнии, хронобиологические ритмы секреции мелатонина, течение процессов липопероксидации при нарушениях сна обладают этноспецифичностью.

Ключевые слова: нарушения сна, климактерий, этнос, мелатонин, окислительный стресс.

Для цитирования: Семенова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Перспективные направления медицинских технологий коррекции нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп. Гинекология. 2020; 22 (5): 31–36. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200365

Original Article

Promising directions of medical technologies for the correction of sleep disorders in menopausal women of various ethnic groups

Natalia V. Semenova[✉], Irina M. Madaeva, Lyubov I. Kolesnikova

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

[✉]natkor_84@mail.ru

Abstract

Aim. To develop promising directions for the pathogenetic correction of sleep disorders in menopausal women of two ethnic groups.

Materials and methods. The objects of the study were menopausal women of Russian and Buryat ethnic groups (n=466), who were divided into a control group (without sleep disturbances) and main subgroups (with insomnia and comorbidity of insomnia with obstructive sleep apnea syndrome). All women underwent clinical and anamnestic examination, genotyping for 3111T/C *Clock* gene polymorphism, determination of the circadian profile of melatonin secretion, parameters of lipid metabolism and the system "lipid peroxidation – antioxidant protection".

Results. In Caucasians with sleep disorders, a higher prevalence of the 3111T/T genotype and the *Clock* gene 3111T allele was revealed as compared to the control ($p<0,05$). Perimenopausal Caucasians showed a shift in the peak of melatonin secretion to the morning hours; in Mongoloids, both peri- and postmenopausal women, a decrease in melatonin total levels was revealed. Dyslipoproteinemia is characteristic of both races patients who have comorbidity of insomnia and obstructive sleep apnea syndrome, and it is more pronounced in postmenopausal Caucasians. Oxidative stress in sleep disorders is more pronounced in Mongoloids. The medical technologies directions for correction of sleep disorders are proposed: the use of melatonin drugs in the evening and light therapy in the early morning hours in Caucasians who are carriers of the 3111T *Clock* gene allele; melatonin drugs to increase its total level in Mongoloids; personalized prescription of antioxidant therapy in all patients; specific therapy to eliminate breathing disorders during sleep in those who have obstructive sleep apnea syndrome.

Conclusions. Presence of insomnia, chronobiological rhythms of melatonin secretion, lipid peroxidation processes in sleep disorders are ethnospecific.

Key words: sleep disorders, menopausal, ethnicity, melatonin, oxidative stress.

For citation: Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. Promising directions of medical technologies for the correction of sleep disorders in menopausal women of various ethnic groups. Gynecology. 2020; 22 (5): 31–36. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200365

Введение

Проблеме сомнологической патологии у женщин в климактерии посвящено множество исследований, что связано с их широкой распространенностью в данном возрастном периоде и тяжестью осложнений, к которым они приводят. Наиболее частыми нарушениями сна у женщин в климактерии являются инсомния и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), в то же время показана зависимость распространенности нарушений сна, его структуры и характеристик от принадлежности к какому-либо этносу [1].

Неотъемлемой составляющей инсомнических расстройств являются изменения хронобиологических рит-

мов секреции мелатонина, что может стать фактором развития окислительного стресса, учитывая антиоксидантную функцию гормона [2]. Проведенных к настоящему времени исследований по вопросу ассоциации инсомнии и течения процессов липопероксидации очень мало [3, 4]. Основная часть исследований посвящена ассоциации окислительного стресса и СОАС, результаты которых не являются однозначными [5].

Наравне с этим многими исследователями предприняты попытки поиска генетических факторов, влияющих на циркадные ритмы [6]. Среди наиболее изученных генетических маркеров в настоящее время – полиморфизм 3111T/C

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых групп, данные представлены в виде M (SD) Table 1. Main characteristics of the studied groups, data are presented as M (SD)						
Показатель	Перименопаузальный период			Постменопаузальный период		
	контрольная группа	инсомния	инсомния + СОАС	контрольная группа	инсомния	инсомния + СОАС
Русская этническая группа						
Средний возраст, лет	49,08 (2,84)	50,41 (3,43)	50,61 (3,14)	57,16 (1,12)	58,02 (2,07)	58,82 (2,21)
ИМТ, кг/м ²	27,18 (4,58)	29,11 (5,42)	31,72 (5,59)	27,96 (3,57)	26,87 (3,28)	33,81 (6,41)
Бурятская этническая группа						
Средний возраст, лет	49,39 (2,50)	48,88 (2,80)	49,47 (3,04)	56,0 (5,12)	55,94 (3,55)	56,65 (4,31)
ИМТ, кг/м ²	27,62 (2,09)	25,73 (1,49)	30,53 (3,56)	27,44 (3,07)	27,93 (3,83)	32,76 (4,24)

гена *Clock* (rs1801260) в разных популяциях мира. Одними исследованиями установлена взаимосвязь данного полиморфизма с хронотипом человека [7] и инсомнией [8], что не находит подтверждения в результатах других научных работ [9, 10], предполагая влияние на это этнического фактора. Таким образом, поиск взаимосвязей между полиморфизмом *3111T/C* гена *Clock* и наличием инсомнии, а также исследование хронобиологических аспектов нарушений сна и функционального состояния системы «липопероксидация – антиоксиданты» при сомнологической патологии представляются актуальными для понимания механизмов патогенеза нарушений сна в климактерическом периоде и разработки научно обоснованных перспективных направлений их персонализированной патогенетической коррекции для улучшения качества жизни данной когорты пациенток, что и стало целью настоящего исследования.

Материалы и методы

В исследовании, проведенном в период с 2016 по 2018 г. на базе ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (г. Иркутск), приняли участие 466 женщин двух рас: европеоиды, этническая группа – русские (n=243), и монголоиды, этническая группа – буряты (n=223), в возрасте от 45 до 60 лет. Исследование провели в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.) с обязательным подписанием каждой женщиной информированного согласия. Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (протокол №8 от 15.12.2016). Этнические группы сформированы с учетом самоидентификации по элементам фенотипа и генеалогического анамнеза.

Клинико-anamnestическое обследование включало определение индекса массы тела (ИМТ), уровня артериального давления, температуры тела, осмотр молочных желез, гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, онкоцитологию. В результате женщины разделены на 2 группы: перименопаузальный и постменопаузальный периоды, согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов и Российской ассоциации по менопаузе [11]. На следующем этапе провели анкетирование по опросникам: тест для оценки субъективной тяжести инсомнии [12]; шкала сонливости Эпворта [13]; мюнхенский тест для определения хронотипа [14], а также использовали критерии: засыпание более 20 мин от момента выключения света и/или частые ночные пробуждения в количестве не менее 2–3 эпизодов за ночь длительностью 3 мес и более, повторяющиеся не менее 3 ночей и более в неделю [15]. Женщинам с подозрением на СОАС проведен полисомнографический мониторинг для верификации диагноза с использованием системы GRASS-TELEFACTOR TWIN PSG (Comet, США) по стандартной методике. На основании результатов анкетирования и полисомнографического исследования женщины разделены на контрольные подгруппы (без сомнологической патологии) и основные подгруппы (с инсомнией и коморбидностью инсомнии с СОАС).

Вследствие выявленных у 63 женщин признаков, относящихся к критериям исключения (заместительная гормональная терапия, обострение хронических заболеваний, сахарный диабет, сомнологическая патология в анамнезе,

применение гипнотиков в течение последних 2 нед, «хирургическая менопауза», «вечерний» хронотип, работа по сменам), они были исключены, и дальнейшее исследование, включающее лабораторные методы, провели у 403 женщин (европеоиды, n=214; монголоиды, n=189).

Забор крови для исследования липидного профиля, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) осуществляли из локтевой вены в раннее утреннее время натощак. Параметры липидного обмена – общий холестерол (ОХС), холестерол в липопротеидах низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП), холестерол в липопротеидах высокой плотности (ХС ЛПВП), триацилглицеролы (ТГ) – определяли согласно рекомендациям В.С. Камышникова (2009 г.) на анализаторе BTS-330 (Испания) с использованием коммерческих наборов Bio Systems (Испания). Параметры системы «липопероксидация – антиоксиданты» – субстраты с сопряженными двойными связями (Дв.Св.), диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены – сопряженные триены (КД–СТ), активные продукты тиобарбитуровой кислоты (ТБК–АП), общая антиокислительная активность крови (АОА), восстановленный и окисленный глутатион (GSH, GSSG), активность супероксиддисмутазы (СОД), α -токоферол, ретинол – определяли согласно стандартным методикам на спектрофотометре Shimadzu RF-1650 (Япония) и спектрофлуориметре Shimadzu RF-1501 (Япония) с последующим расчетом коэффициента окислительного стресса (КОС) [16]. Концентрацию мелатонина определяли в слюне, собранной в зимнее время года 4 раза в сутки (6:00–7:00, 12:00–13:00, 18:00–19:00, 23:00–00:00) с использованием коммерческих наборов Buhlmann (Швейцария) на анализаторе «Микропланшетный ридер EL 808» (США).

Для молекулярно-генетического исследования использовали геномную ДНК, выделенную из венозной крови сорбентным методом при помощи набора «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ФБНУ «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия). Генотипирование полиморфного варианта *3111T/C* гена *Clock* (rs1801260) проводили коммерческим набором производства компании «ТестГен» (Россия) в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-прайм (ООО «ДНК-технология», Россия). *3111C*-аллель детектировали по каналу Hex (Vic), *3111T*-аллель – по каналу Fam.

Биологические образцы для определения мелатонина, параметров системы «ПОЛ–АОЗ», а также выделенная ДНК немедленно замораживались и хранились при температуре -20°C . Параметры липидного обмена определялись сразу после забора биологического материала.

Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 10 (США). Оценка различий количественных показателей между изучаемыми группами проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни с критическим уровнем значимости 0,05. В случае множественных парных сравнений применялась поправка Бонферрони с критическим уровнем значимости 0,017. W-критерий Вилкоксона использовали для оценки различий количественных показателей внутри изучаемых групп с критическим уровнем значимости 0,05. Качественные признаки сравнивали по критерию χ^2 . Для представления количественных данных использовали среднее,

Таблица 2. Циркадные ритмы мелатонина в группах, данные представлены в виде Me (Q1; Q3)
Table 2. Circadian rhythms of melatonin in groups, data are presented as Me (Q1; Q3)

Показатель (мелатонин), пг/мл	Перименопаузальный период		Постменопаузальный период		Критерии значимости различий
	контрольная группа	нарушения сна	контрольная группа	нарушения сна	
	(1)	(2)	(3)	(4)	
<i>Русская этническая группа</i>					
6:00–7:00	6,86 (1,48; 8,07)	9,96 (6,90; 14,70)	8,10 (1,82; 10,93)	7,54 (3,31; 12,57)	$p_{1-2}=0,01$
12:00–13:00	2,50 (1,49; 5,74)	2,10 (0,67; 3,14)	2,14 (0,99; 2,57)	2,21 (0,96; 3,91)	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,02$
18:00–19:00	4,92 (1,08; 5,43)	1,50 (0,40; 2,70)	1,19 (0,42; 1,94)	1,56 (0,77; 2,76)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}<0,001$
23:00–00:00	9,52 (6,40; 14,34)	7,40 (3,88; 9,41)	6,06 (3,73; 7,89)	6,62 (2,40; 8,77)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,01$
<i>Бурятская этническая группа</i>					
6:00–7:00	3,20 (2,50; 15,45)	3,50 (1,55; 6,24)	7,30 (2,60; 8,30)	3,70 (1,90; 8,30)	–
12:00–13:00	2,03 (1,32; 3,18)	0,90 (0,40; 1,60)	2,10 (1,50; 3,40)	0,80 (0,10; 1,40)	$p_{3-4}=0,01$
18:00–19:00	2,50 (1,65; 4,45)	1,30 (0,85; 2,81)	2,72 (1,81; 3,95)	1,65 (1,02; 2,94)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{3-4}=0,04$
23:00–00:00	8,47 (5,25; 14,45)	5,15 (2,40; 7,85)	8,10 (3,60; 15,30)	4,60 (1,40; 7,20)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{3-4}=0,02$
Примечание: p – статистически значимые различия между группами, критерий Манна–Уитни. Note: p – statistically significant differences between groups, Mann – Whitney test.					

М (стандартное отклонение – SD), или медиану (Me): первый квартиль – Q1; третий квартиль – Q3; для качественных признаков – частоту событий (процент наблюдений). Величина отношения шансов с указанием 95% доверительного интервала использована для оценки ассоциации аллелей и генотипов с патологическим фенотипом.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам на этапе клинико-анамнестического обследования женщины разделены на группы, средний возраст и ИМТ которых представлены в табл. 1.

Проведенный в исследуемых группах частотный анализ аллелей и генотипов полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* показал наибольшую частоту у представительниц русского этноса с нарушениями сна по сравнению с контролем гомозиготного *3111T/T*-генотипа (55,5% против 42,6% соответственно, $p=0,02$) и *3111T*-аллеля (0,74 против 0,61 соответственно, $p=0,01$). Величина отношения шансов развития инсомнии у пациенток русского этноса – носительниц *3111T*-аллеля составила 1,78 (95% доверительный интервал 1,16–2,75). У представительниц бурятского этноса не выявили статистически значимых различий по частоте аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма в зависимости от наличия сомнологической патологии.

Результаты исследования хронобиологических ритмов секреции мелатонина в исследуемых группах представлены в табл. 2. У пациенток русской этнической группы в перименопаузе максимальное значение мелатонина среди изучаемых временных точек отмечено в раннее утреннее время ($p=0,01$). Сравнительная оценка параметров основной и контрольной групп показала более низкие уровни гормона в дневные, вечерние и ночные часы и более высокий – в ранние утренние часы. В постменопаузальном периоде не выявили статистически значимой разницы по уровням мелатонина между основной и контрольной группами с наибольшим уровнем гормона в ранние утренние часы, а также ночью. По результатам сравнительного анализа в перименопаузальных группах бурятского этноса выявили снижение мелатонина в вечернее и ночное время при нарушениях сна. В постменопаузальном периоде содержание гормона ниже в дневные, вечерние и ночные часы.

В табл. 3 представлены результаты исследования липидного обмена и системы «ПОЛ–АОЗ» в исследуемых группах. Учитывая то, что гипоксия при СОАС может вызывать изменения свободнорадикального гомеостаза, пациентки с наличием данной патологии выделены в отдельные группы. Согласно полученным результатам дислипидемия выявлена при коморбидности инсомнии и СОАС. Для пациенток обеих этнических групп в перименопаузе харак-

терно повышение уровней ОХС и ХС ЛПНП, в постменопаузе – ОХС и ХС ЛПНП при снижении уровня антиатерогенных фракций ХС. Наравне с этим у пациенток русского этноса в постменопаузе отметили повышенное содержание ТГ и ХС ЛПОНП по сравнению с контролем.

В функционировании системы «липопероксидация – антиоксиданты» выявлены особенности в зависимости от фазы климактерия и этнической принадлежности. В перименопаузе у пациенток русского этноса с инсомнией выявили повышение уровня первичных (ДК) и промежуточных (КД–СТ) продуктов ПОЛ, а при коморбидности сомнологических патологий – только повышение уровня промежуточных продуктов липопероксидации. В постменопаузальном периоде инсомния сопровождается повышением субстратного обеспечения процессов ПОЛ, первичных и конечных ТБК–АП липопероксидации; при инсомнии и СОАС отмечены повышение уровня конечных продуктов ПОЛ и снижение общей АОА сыворотки крови. Инсомния у пациенток бурятского этноса в перименопаузальном периоде сопровождается повышением уровней субстратов, первичных и промежуточных продуктов ПОЛ со снижением уровней α -токоферола и активности СОД; при коморбидности инсомнии и СОАС выявили повышение субстратного обеспечения процессов липопероксидации и уровней первичных продуктов ПОЛ при снижении активности СОД. В постменопаузальном периоде для пациенток с нарушениями сна характерно повышение уровней конечных продуктов ПОЛ и GSH, а при коморбидности инсомнии и СОАС – также снижение уровня общей АОА сыворотки крови относительно значений контрольных групп.

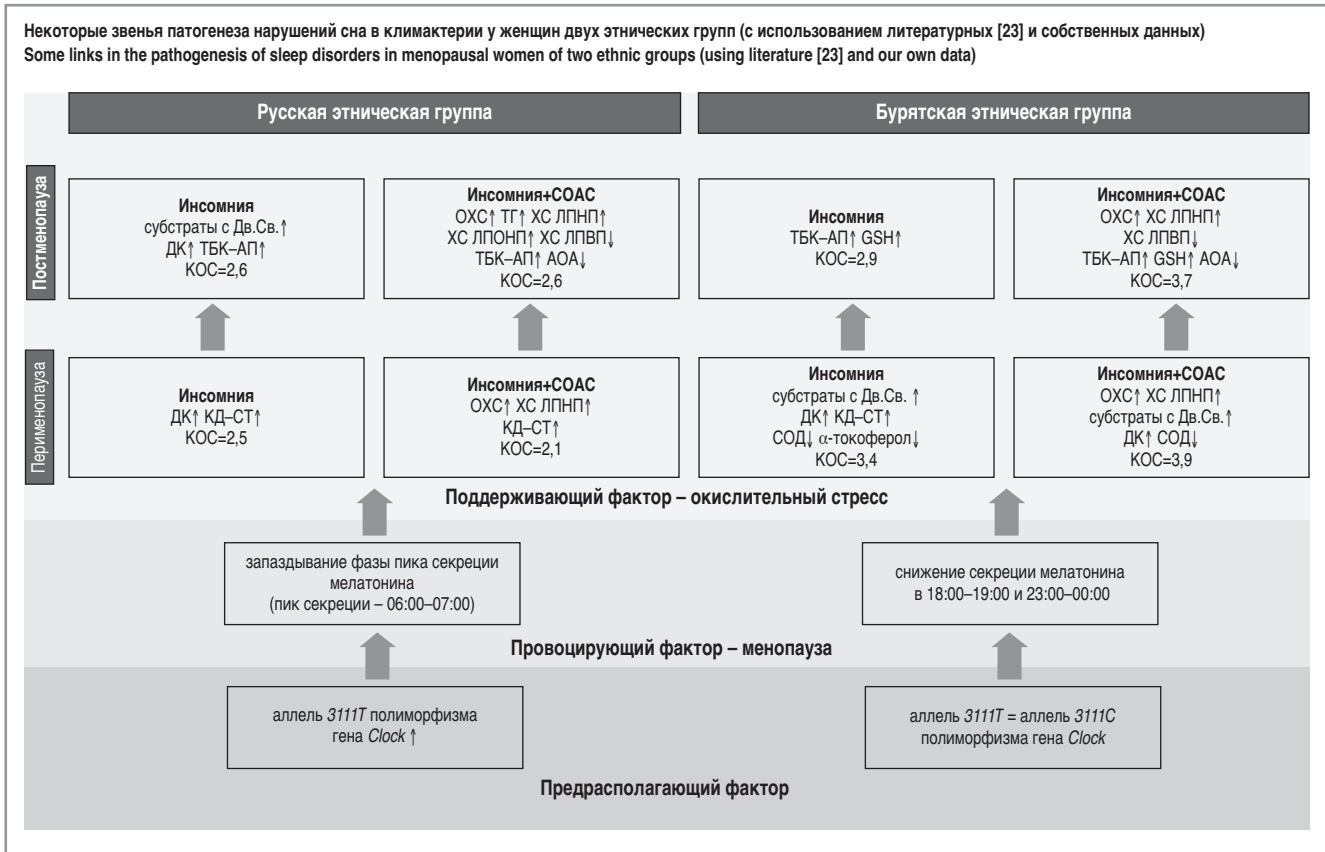
Климактерический период является неотъемлемой частью жизни женщины, однако в большинстве случаев формируется климактерический синдром, значительно снижая качество жизни, одним из его проявлений являются нарушения сна [17]. Фундаментальные исследования, направленные на изучение различных аспектов цикла «сон–бодрствование», позволили определить основные его регуляторы, в том числе гормон мелатонин, выработка которого снижается не только с возрастом, но и при инсомнических расстройствах [2]. Исследования по сравнительной оценке хронобиологических ритмов мелатонина среди разных этнических групп единичны, и результаты сравнения между представителями европеоидной и азиатской рас без наличия нарушений цикла «сон–бодрствование» демонстрируют более низкие значения гормона в последней группе [18]. Полученные в данном исследовании результаты демонстрируют смещение пика секреции мелатонина при нарушениях сна у женщин европеоидной расы на утренние часы, в то время как у представительниц монголоидной расы с инсомническими расстройствами наблюдается картина общего снижения уровня гормона. Выявлен-

Таблица 3. Параметры липидного обмена и системы «ПОЛ–АОЗ» в группах, данные представлены в виде Me (Q1; Q3) Table 3. Parameters of lipid metabolism and the "LPO-AOD" system in groups, data are presented as Me (Q1; Q3)							
Показатель	Перименопаузальный период			Постменопаузальный период			Критерии значимости различий
	контрольная группа (1)	инсомния (2)	инсомния + СОАС (3)	контрольная группа (4)	инсомния (5)	инсомния + СОАС (6)	
<i>Русская этническая группа</i>							
ОХС, ммоль/л	4,24 (3,80; 5,18)	4,05 (3,82; 5,09)	5,44 (4,46; 6,01)	5,08 (4,53; 6,04)	4,94 (4,21; 5,73)	6,19 (5,21; 7,38)	$p_{1-3}=0,01; p_{2-3}=0,008$ $p_{4-6}=0,01; p_{5-6}=0,002$
ТГ, ммоль/л	0,80 (0,49; 1,19)	0,88 (0,45; 1,18)	0,95 (0,79; 1,08)	1,03 (0,69; 1,30)	0,97 (0,63; 1,37)	1,59 (1,51; 1,78)	$p_{4-6}=0,01$ $p_{5-6}=0,008$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,33 (0,99; 1,50)	1,23 (1,00; 1,48)	1,23 (0,93; 1,33)	1,10 (0,98; 1,37)	1,16 (1,04; 1,37)	0,88 (0,80; 1,02)	$p_{4-6}=0,01$ $p_{5-6}=0,01$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,40 (2,07; 3,19)	2,62 (2,25; 3,51)	4,02 (2,81; 4,30)	3,58 (2,84; 4,35)	3,35 (2,55; 3,69)	4,55 (4,26; 5,42)	$p_{1-3}<0,001; p_{2-3}=0,002$ $p_{4-6}=0,01; p_{5-6}=0,009$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,33 (0,22; 0,54)	0,40 (0,20; 0,54)	0,43 (0,36; 0,49)	0,47 (0,31; 0,59)	0,44 (0,29; 0,62)	0,68 (0,54; 0,78)	$p_{4-6}=0,01$ $p_{5-6}=0,01$
Субстраты с Дв.Св., у.е.	1,82 (1,54; 2,22)	1,85 (1,26; 2,30)	1,63 (1,33; 2,14)	2,06 (1,72; 2,66)	2,68 (2,00; 3,48)	2,52 (1,88; 2,86)	$p_{4-5}=0,003$
ДК, мкмоль/л	1,14 (0,92; 1,40)	1,26 (0,70; 1,62)	0,88 (0,46; 1,44)	1,11 (0,66; 1,88)	1,80 (1,06; 2,18)	1,34 (0,66; 1,74)	$p_{1-2}=0,009$ $p_{2-3}<0,001; p_{4-5}<0,001$
КД–СТ, у.е.	0,26 (0,16; 0,30)	0,47 (0,34; 0,92)	0,48 (0,36; 0,65)	0,46 (0,34; 0,60)	0,52 (0,32; 0,70)	0,40 (0,24; 0,54)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001; p_{5-6}=0,01$
ТБК–АП, мкмоль/л	1,00 (0,67; 1,48)	1,25 (1,03; 1,67)	1,11 (0,84; 1,33)	0,87 (0,67; 1,12)	0,95 (0,87; 1,28)	0,92 (0,77; 1,61)	$p_{4-5}=0,009$ $p_{4-6}=0,01$
Общая АОА, у.е.	12,42 (10,42; 21,56)	14,70 (9,22; 18,97)	14,63 (13,48; 15,18)	12,26 (9,94; 17,65)	14,89 (9,82; 21,50)	11,07 (7,07; 13,76)	$p_{4-6}=0,01$ $p_{5-6}=0,001$
СОД, у.е.	1,68 (1,62; 1,76)	1,73 (1,69; 1,75)	1,72 (1,64; 1,79)	1,62 (1,59; 1,74)	1,70 (1,65; 1,84)	1,71 (1,60; 1,82)	–
GSH, ммоль/л	2,61 (2,36; 3,16)	2,59 (2,21; 2,81)	2,69 (2,50; 2,89)	2,37 (2,22; 2,56)	2,40 (2,17; 2,96)	2,54 (2,09; 2,72)	–
GSSG, ммоль/л	2,11 (1,64; 2,62)	1,81 (1,56; 2,14)	1,77 (1,33; 2,36)	1,84 (1,64; 2,02)	1,86 (1,53; 2,21)	1,74 (1,60; 2,14)	–
α-Токоферол, мкмоль/л	9,01 (6,46; 9,95)	7,51 (5,70; 9,43)	8,26 (5,88; 10,64)	5,94 (5,32; 7,33)	5,82 (5,07; 7,70)	6,81 (5,51; 7,04)	–
Ретинол, мкмоль/л	0,67 (0,61; 0,86)	0,81 (0,53; 0,93)	0,60 (0,52; 0,79)	0,63 (0,49; 0,77)	0,59 (0,47; 0,84)	0,73 (0,55; 0,79)	–
<i>Бурятская этническая группа</i>							
ОХС, ммоль/л	4,28 (3,85; 5,32)	4,93 (4,58; 5,13)	5,35 (4,58; 6,12)	5,29 (4,83; 5,77)	5,07 (4,26; 5,32)	5,83 (5,41; 7,22)	$p_{1-2}=0,002; p_{1-3}<0,001$ $p_{4-6}=0,01; p_{5-6}=0,007$
ТГ, ммоль/л	1,06 (0,96; 1,36)	0,96 (0,84; 1,13)	1,17 (1,01; 1,45)	1,17 (1,02; 1,36)	1,07 (0,88; 1,41)	1,13 (1,01; 1,42)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,01$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,08 (1,02; 1,22)	1,12 (1,00; 1,35)	1,25 (1,14; 1,27)	1,30 (1,13; 1,40)	1,16 (1,08; 1,37)	1,01 (0,99; 1,15)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,01; p_{4-6}=0,002$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,76 (2,09; 3,48)	3,34 (2,75; 3,58)	3,42 (2,92; 3,67)	3,51 (3,15; 3,83)	3,33 (2,67; 3,57)	4,38 (4,08; 5,22)	$p_{1-2}=0,006$ $p_{4-6}=0,001; p_{5-6}<0,001$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,48 (0,44; 0,62)	0,44 (0,38; 0,51)	0,53 (0,46; 0,66)	0,54 (0,46; 0,62)	0,49 (0,40; 0,64)	0,47 (0,39; 0,61)	–
Субстраты с Дв.Св., у.е.	1,74 (1,30; 2,06)	1,88 (1,62; 2,58)	1,88 (1,66; 2,50)	1,86 (1,68; 2,46)	2,08 (1,86; 2,74)	2,18 (1,82; 2,86)	$p_{1-2}=0,006$ $p_{1-3}=0,001$
ДК, мкмоль/л	0,92 (0,70; 1,04)	0,88 (0,62; 1,66)	1,18 (0,78; 1,96)	1,08 (0,94; 1,72)	1,56 (0,98; 1,90)	1,38 (1,08; 1,80)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,005; p_{2-3}=0,001$
КД–СТ, у.е.	0,30 (0,14; 0,48)	0,34 (0,20; 0,38)	0,28 (0,20; 0,42)	0,48 (0,32; 0,54)	0,28 (0,20; 0,42)	0,37 (0,26; 0,46)	$p_{1-2}=0,01$
ТБК–АП, мкмоль/л	0,51 (0,35; 0,77)	0,50 (0,31; 0,82)	0,51 (0,39; 0,93)	0,51 (0,39; 1,03)	1,06 (0,45; 1,57)	0,77 (0,48; 1,19)	$p_{4-5}=0,002$ $p_{4-6}<0,001$
Общая АОА, у.е.	15,92 (10,59; 18,97)	11,27 (10,00; 15,59)	15,66 (11,75; 19,26)	13,98 (12,20; 17,88)	16,10 (12,11; 17,57)	12,14 (7,35; 16,93)	$p_{4-6}=0,01$ $p_{5-6}=0,01$
СОД, у.е.	1,87 (1,77; 1,92)	1,71 (1,61; 1,76)	1,70 (1,66; 1,77)	1,79 (1,75; 1,93)	1,64 (1,58; 1,90)	1,68 (1,55; 1,84)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,01$
GSH, ммоль/л	1,97 (1,68; 2,21)	1,86 (1,73; 2,16)	2,14 (1,62; 2,43)	1,98 (1,72; 2,39)	2,45 (2,24; 2,77)	2,39 (2,21; 2,72)	$p_{4-5}=0,003$ $p_{4-6}=0,009$
GSSG, ммоль/л	2,01 (1,74; 2,23)	1,89 (1,66; 2,06)	1,89 (1,72; 2,23)	1,95 (1,85; 2,10)	1,89 (1,77; 2,05)	1,91 (1,67; 2,13)	–
α-Токоферол, мкмоль/л	5,98 (5,51; 7,95)	5,56 (3,88; 6,69)	5,45 (4,35; 6,21)	6,23 (4,73; 7,32)	5,85 (4,57; 6,67)	5,57 (4,83; 6,36)	$p_{1-2}=0,01$
Ретинол, мкмоль/л	0,42 (0,38; 0,58)	0,45 (0,40; 0,50)	0,53 (0,43; 0,70)	0,49 (0,35; 0,54)	0,47 (0,37; 0,60)	0,45 (0,33; 0,59)	–

Примечание: p – статистически значимые различия при сравнении 3 групп (в перименопаузе; в постменопаузе), критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.
Note: p – statistically significant differences when comparing 3 groups (perimenopausal; postmenopausal), Mann-Whitney test corrected with Bonferroni.

ная этносpezifичность хронобиологических ритмов мелатонина может быть обусловлена генетическими факторами. Имеющиеся литературные данные позволили нам предположить в качестве генетического маркера нарушений сна полиморфизм *3111T/C* гена *Clock* в связи с имеющимися межэтническими различиями по частоте генотипов и аллелей и разнонаправленными данными об его ассоциации с циклом «сон–бодрствование» [7, 8, 10]. Полу-

ченные результаты подтвердили этносpezifичность ассоциации данного полиморфизма и инсомнических нарушений с определением аллеля *3111T* гена *Clock* как рискованного для формирования инсомнии у представительниц европеоидной расы. Следует отметить, что минорный аллель в данном случае может рассматриваться как выполняющий защитную функцию в отношении нарушений цикла «сон–бодрствование». В настоящее время его защитная роль



продемонстрирована в формировании депрессии [9] и метаболического синдрома [19], коморбидность которых с инсомническими расстройствами отмечается в исследованиях последних лет [20, 21].

Функционирование системы «ПОЛ–АОЗ» также обладает этноспецифичностью, что продемонстрировано результатами многочисленных исследований как в выборке здоровых людей, так и при различных патологиях, среди которых эссенциальная артериальная гипертензия, сахарный диабет 1-го типа, осложненная беременность, бесплодие, позволяя исследователям рекомендовать персонализированный подход к назначению антиоксидантной терапии при проведении коррекционных мероприятий [22]. По результатам данного исследования можно говорить о более интенсивных процессах липопероксидации при нарушениях сна у пациенток бурятской этнической группы, о чем свидетельствует аккумуляция как субстратов, так и продуктов ПОЛ со снижением активности одного из основных ферментов системы «АОЗ–СОД». Наравне с этим, учитывая антиоксидантные свойства мелатонина, превосходящие таковые у витамина E и глутатиона [2], можно предположить, что более выраженный окислительный стресс у пациенток данной этнической группы обусловлен общим снижением уровня мелатонина, в то время как у представительниц русского этноса отмечено смещение ритмов гормона.

Базовой моделью патогенеза инсомнии в настоящее время принято рассматривать модель «Трех П», предложенную в 1987 г. А. Spielman. Согласно данной модели факторы, участвующие в формировании инсомнических расстройств, делятся на предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие [23]. Полученные в данном исследовании результаты позволили составить на основе модели «Трех П» концептуальную схему изменения метаболических показателей у женщин 2 этнических групп с сомнологической патологией в разных фазах климактерии (см. рисунок). Предрасполагающим фактором в формировании инсомнии у женщин европеоидной расы является носительство «дикого» аллеля полиморфного маркера 3111T/C гена Clock. Наступление климактерического периода, пред-

ставляющего собой стресс для женского организма вследствие возрастных гормонально-метаболических изменений, рассматривается как провоцирующий фактор. Поддерживающим фактором выступает окислительный стресс, участвующий в патогенезе многих патологических состояний [22], что приводит к усилению тяжести климактерического синдрома. Результаты, полученные в данном фундаментальном исследовании, являются основой новых перспективных направлений персонализированной коррекции нарушений сна и метаболических изменений, их сопровождающих. Для женщин европеоидной расы – носительниц 3111T аллеля гена Clock в целях сдвига и нормализации циркадных ритмов секреции мелатонина рекомендовано в вечернее время суток применение препаратов мелатонина с одновременным назначением светотерапии в раннее утреннее время. Пациентки монголоидной расы нуждаются в препаратах мелатонина для общего повышения его уровня в организме. Наравне с этим для коррекции окислительного стресса требуется персонализированное назначение антиоксидантной терапии, а пациенткам с коморбидностью инсомнических расстройств и СОАС вне зависимости от этнической принадлежности обязательна специфическая терапия, целью которой является устранение нарушений дыхания во время сна.

Заключение

В настоящее время при проведении лечебных мероприятий по поводу нарушений сна не учитывается такой фактор, как этническая принадлежность, хотя зависимость сомнологической патологии от данного фактора уже не вызывает сомнений. Представленные результаты этноспецифичности хронобиологических ритмов секреции мелатонина, течения процессов липопероксидации при нарушениях сна у женщин в климактерическом периоде могут служить обоснованием для персонализированного выбора лечебной тактики. Предложенные направления медицинских технологий коррекции нарушений сна, а также метаболических изменений, их сопровождающих, представляются перспективными, и для оценки их эффективности необходимо проведение дополнительных исследований.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, Иркутск.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Xu Q, Lang CP. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2014; 21 (12): 1301–18. DOI: 10.1097/GME.0000000000000240
- Xie Z, Chen F, Li WA et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res* 2017; 39 (6): 559–65. DOI: 10.1080/01616412.2017.1315864
- Gulec M, Ozkol H, Selvi Y et al. Oxidative stress in patients with primary insomnia. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 37 (2): 247–51. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.02.011
- Liang B, Li Y-H, Kong H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (1): 2517–22.
- Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia—revisited—the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev* 2015; 20: 27–45. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.07.003
- Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z et al. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Hum Mol Gene* 2017; 26 (R2): R128–38. DOI: 10.1093/hmg/ddx240
- Choub A, Mancuso M, Coppede F et al. Clock T3111C and Per2 C111G SNPs do not influence circadian rhythmicity in healthy Italian population. *Neurol Sci* 2011; 32: 89–93. DOI: 10.1007/s10072-010-0415-1
- Benedetti F, Dallaspezia S, Fulgosi MC. Actimetric evidence that Clock 3111T/C SNP influence sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 631–5.
- Voinescu B, Thome J, Orasan R. The rs1801260 CLOCK polymorphism, links to depression, insomnia and diurnal preference—preliminary findings from a Romanian sample. *HVM Bioflux* 2009; 1 (2): 67–73.
- Antupa N, Mandelli L, Nearchou FA et al. The 3111T/C polymorphism interacts with stressful life events to influence patterns of sleep in females. *Chronobiol Int* 2012; 29 (7): 891–7. DOI: 10.3109/07420528.2012.699380
- Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренина С.В. и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Клинические рекомендации. М.: НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, 2016.
- [Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V. et al. Menopause and climacteric state in women. Clinical guidelines. Moscow: Kulakov NMITs AGP, 2016 (In Russian).]
- Johns MW. New method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540–5.
- Savard J, Simard S, Morin C. Insomnia. In: *Formulation and treatment in clinical health psychology*. Ed. A. Nikcevic, A. Kuczmierczyk, M. Bruch. London: Routledge. 2006; p. 61–86.
- Zavada A, Gordijn MC, Beersma DG et al. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Ostberg's Morningness-Eveningness Score. *Chronobiol Int* 2005; 22 (2): 267–78.
- Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2016; 2: 41–51.
- [Poluektov M.G., Buzunov R.V., Averbukh V.M. et al. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2016; 2: 41–51 (In Russian).]
- Kolesnikova LI, Semyonova NV, Grebenkina LA et al. Integral indicator of oxidative stress in human blood. *Bull Exp Biol Med* 2014; 157 (6): 715–7. DOI: 10.1007/s10517-014-2649-z
- Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М., 2019.
- [Gynecology. National leadership. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova et al. Moscow, 2019 (In Russian).]
- Higuchi S, Motohashi Y, Ishibashi K, Maeda T. Influence of eye colors of Caucasians and Asians on suppression of melatonin secretion by light. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292 (6): R2352–6. DOI: 10.1152/ajpregu.00355.2006
- Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32 (4): 658–62. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803778
- Caruso D, Masci I, Cipollone G, Palagini L. Insomnia and depressive symptoms during the menopausal transition: theoretical and therapeutic implications of a self-reinforcing feedback loop. *Maturitas* 2019; 123: 78–81. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.02.007
- Wang Y, Jiang T, Wang X et al. Association between Insomnia and Metabolic Syndrome in a Chinese Han Population: A Cross-sectional Study. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 10893. DOI: 10.1038/s41598-017-11431-6
- Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюл. сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 16–29.
- [Kolesnikova LI, Darenkaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiologist's view. *Bulleten' sibirskoj mediciny*. 2017; 16 (4): 16–29 (In Russian).] DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
- Spielman A, Caruso L, Glovinsky P. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1987; 10: 541–53.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Семёнова Наталья Викторовна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: natkor_84@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6512-1335

Мадаева Ирина Михайловна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. сомнологии и нейрофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: nightchild@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3423-7260

Колесникова Любовь Ильинична – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru; ORCID: 0000-0003-3354-2992

Natalia V. Semenova – D. Sci. (Biol.), Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems. E-mail: natkor_84@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6512-1335

Irina M. Madaeva – D. Sci. (Med.), Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. E-mail: nightchild@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3423-7260

Iyubov I. Kolesnikova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru; ORCID: 0000-0003-3354-2992

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020