

Н.В. Семёнова

ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА У ЖЕНЩИН КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА С ИНСОМНИЕЙ

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

Изучены особенности процессов липопероксидации, оценена система антиоксидантной защиты (АОЗ) у женщин постменопаузального периода с инсомнией. Выявлено увеличение продуктов липопероксидации на начальном этапе процесса, по сравнению с контрольной группой без изменений в системе АОЗ. Развитие окислительного стресса подтверждается высоким значением интегрального показателя дисбаланса системы ПОЛ – АОЗ, что является патогенетическим обоснованием для включения в комплексную терапию женщин с инсомнией в данный период климактерия препаратов, ингибирующих активацию процессов ПОЛ.

Ключевые слова: липопероксидация, антиоксидантная защита, инсомния, постменопауза

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN MENOPAUSAL WOMEN WITH INSOMNIA

N.V. Semyonova

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

According to the current data, most menopausal women have reduced life quality and one of the main criteria is sleep quality. It is well known, that sleep loss may cause oxidative stress. The aim of this study was to assess lipid peroxidation and antioxidant system in postmenopausal women with insomnia. Materials and methods: 41 postmenopausal women (18 patients with insomnia, 23 women without insomnia (control)) were examined. Sleep disorders were assessed by using sleep questionnaire (Stanford Sleep Research Center, USA), Epworth Sleepiness Scale, Insomnia Severity Index. The materials for biochemical studies were blood plasma and red cells. Lipid peroxidation and antioxidant system parameters by spectrophotometric and fluorometric methods were determined. Statistical analysis was performed by non-parametric test. The study results showed increase primary products levels in patients with insomnia compared with the control group. Main and control group antioxidant system parameters have no differences. Oxidative stress coefficient in group with insomnia higher than control. Conclusions: insomnia in postmenopausal women is associated with the development of oxidative stress.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant defense, insomnia, postmenopause

Одним из критических периодов жизни женщины является климактерий, что связано с изменением гормональных взаимоотношений в организме при дефиците половых стероидов. У большинства женщин данного возраста имеет место климактерический синдром, осложняющий физиологическое течение климактерия. Одним из ведущих признаков нейровегетативных изменений у женщин во время и после наступления менопаузы являются нарушения сна, встречающиеся у 25–54 % пациенток [11]. Согласно данным литературы, неполноценный сон может быть причиной развития в организме окислительного стресса, представляющего собой результат усиления свободнорадикальных процессов и снижения буферной емкости системы антиоксидантной защиты, являясь при этом одним из звеньев патогенеза многих патологий, таких как сердечно-сосудистые [6], эндокринные [3], онкология [13] и др. Результатом накопления высокотоксичных продуктов ПОЛ являются глубокие изменения в метаболизме белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот и водно-электролитном обмене, вызывающие тяжелые поражения тканей и снижающие адаптационные возможности организма [5, 7].

В настоящее время в литературе имеется ряд исследований по проблеме взаимосвязи нарушений сна с развитием окислительного стресса. Основная часть исследований на человеке посвящена ассоциации окислительного стресса с синдромом обструктивно-

го апноэ сна [4, 8, 12], и совсем мало работ касаются влияния инсомнии на процессы липопероксидации [9, 10, 14]. Результаты таких исследований представляются актуальными и могут быть использованы для разработки рекомендаций профилактического и лечебных мероприятий с целью повышения качества жизни пациенток с климактерическим синдромом. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение процессов липопероксидации (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у женщин с инсомническими расстройствами в климактерическом периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследована 41 женщина постменопаузального периода (средний возраст – $56,7 \pm 0,32$ лет). Критериями включения женщин в группу постменопаузы явились: возраст 56–60 лет; уровень ФСГ > 20 мЕд/мл, индекс ЛГ/ФСГ < 1; отсутствие менструальной функции более 24 месяцев; УЗ-критерии (тонкий нефункциональный эндометрий, М-эхо 0,5 см или меньше, отсутствие фолликулярного аппарата яичников). Анкетирование женщин было проведено с помощью специальных опросников: специализированный опросник сна (Стэнфордский центр изучения сна, США), тест для оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI), шкала оценки дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) для количественной оценки степени

дневной сонливости. Для количественной оценки выраженности климактерического синдрома (КС) использовали модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) Куппермана (1959) в модификации Е.В. Уваровой (1983).

По результатам анкетирования были сформированы две группы: основная – женщины с инсомнией ($n = 18$; средний возраст – $56,7 \pm 0,32$ лет; индекс массы тела $26,37 \pm 2,68$ кг/м²), контрольная – женщины без инсомнии ($n = 23$; средний возраст – $56,96 \pm 0,54$ лет; индекс массы тела $28,0 \pm 23,5$ кг/м²). Дополнительными критериями для отбора женщин в основную группу 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). Критерии исключения пациенток в исследование: применение заместительной гормональной терапии; декомпенсированные психические, неврологические, сердечно-сосудистые, эндокринные заболевания; обострение хронических заболеваний; наличие хронических нарушений сна в анамнезе; применение гипнотиков в течение последних двух недель; хирургическая менопауза; работа по сменам. Исследования на пациентках выполнены с информированного согласия испытуемых и соответствуют этическим нормам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.)).

Интенсивность процесса ПОЛ и АОЗ оценивали по содержанию их отдельных компонентов в плазме крови и гемолизате. Забор крови проводился из локтевой вены в соответствии с общепринятыми требованиями. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) определяли спектрофотометрическим методом В.Б. Гавриловой и М.И. Мишкорудной (1983), ТБК-активных (ТБК-АП) продуктов – в реакции с тиобарбитуровой кислотой по методу В.Б. Гаврилова с соавт. (1987). Об активности системы АОЗ судили по содержанию альфа-токоферола и ретинола, используя метод Р.Ч. Черняускене с соавт. (1984); восстановленного и окисленного глутатионов (GSH и GSSG) – используя метод P.J. Hisin, R. Hilf (1976). Измерение активности супероксиддисмутазы (СОД) проводили по динамике аутоокисления адреналина по методу Н.Р. Misra, I. Fridovich (1976). Измерения проводили на спектрофлюорофотометре «SHIMADZU RF-1501» (Япония). С целью индивидуальной оценки окислительного стресса был рассчитан коэффициент окислительного стресса (КОС), представляющий собой отношение показателей системы ПОЛ – АОЗ пациентки к среднегрупповым показателям контрольной группы [1].

Для анализа полученных данных использовали статистический пакет Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США) (правообладатель лицензии – ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»). При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости принимался за 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных анкетирования по шкале оценки дневной сонливости Epworth выявлено, что суммарный балл у пациенток с инсомническими расстройствами составил $24,8 \pm 0,31$, что соответствует выраженным нарушениям сна.

При оценке тяжести КС у обследуемых женщин на основании модифицированного менопаузального индекса было выявлено, что у женщин контрольной группы слабая и средняя степень выраженности климактерических расстройств отмечалась в равных долях. У женщин с инсомнией чаще диагностировали среднюю степень тяжести КС.

Таблица 1
Оценка тяжести климактерического синдрома на основании модифицированного менопаузального индекса (Купперман – Уварова, 1983)

Степень тяжести климактерического синдрома	Контроль ($n = 23$)	Инсомния ($n = 18$)
Слабая	52,2 %	33,3 %
Средняя	47,8 %	66,7 %
Тяжелая	–	–

Результаты исследований, характеризующие процессы ПОЛ – АОЗ у женщин исследуемых групп, представлены в таблице 2. В подгруппе пациенток с инсомническими расстройствами отмечено повышение первичных продуктов липопероксидации – ДК – в 1,7 раза ($p < 0,05$), по сравнению с контрольной группой. При оценке показателей системы АОЗ отмечено, что данные значения находятся на контрольном уровне.

Таблица 2
Содержание продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ в сыворотке крови женщин постменопаузального периода в зависимости от наличия инсомнии ($M \pm \sigma$; Me; 25-й и 75-й процентиля)

Показатель	Контроль ($n = 23$)	Инсомния ($n = 18$)
ДК, млмоль/л	$1,00 \pm 0,60$	$1,67 \pm 0,82^*$
	1,08 0,50–1,28	1,90 0,76–2,34
ТБК-активные продукты, млмоль/л	$0,87 \pm 0,29$	$1,10 \pm 0,40$
	0,87 0,67–1,12	1,00 0,77–1,38
Общая АОА, усл. ед.	$13,14 \pm 6,75$	$13,59 \pm 5,15$
	11,44	13,83
	9,45–13,58	9,02–17,05
СОД, усл. ед.	$1,71 \pm 0,10$	$1,68 \pm 0,13$
	1,73	1,70
	1,63–1,78	1,63–1,72
GSH, млмоль/л	$2,63 \pm 0,48$	$2,81 \pm 0,57$
	2,52	2,96
	2,34–2,86	2,59–3,20
GSSG, млмоль/л	$1,96 \pm 0,35$	$2,05 \pm 0,55$
	1,94	1,86
	1,69–2,24	1,66–2,41
α -токоферол, млмоль/л	$6,16 \pm 1,27$	$5,73 \pm 1,38$
	6,00	5,72
	5,54–7,33	4,84–5,96
Ретинол, млмоль/л	$0,58 \pm 0,20$	$0,49 \pm 0,16$
	0,53	0,48
	0,42–0,77	0,43–0,56

Примечание. * – $p_{(U)} < 0,05$, по сравнению с контролем.

Следующим этапом нашего исследования явился расчет КОС с целью индивидуальной оценки окисли-

тельного стресса у женщин с инсомнией. Полученное значение сравнивалось с контролем, принятым за единицу. 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. Данная формула разработана строго для индивидуальной оценки состояния системы ПОЛ – АОЗ у конкретного пациента и позволяет оценить изменения, происходящие в его организме на каждом этапе процесса ПОЛ.

У большинства пациенток с инсомнией (76 % случаев) значения прооксидантного звена были выше 1, а значения системы АОЗ – меньше 1, что свидетельствует об активации прооксидантного и истощении антиоксидантного звеньев у пациенток с нарушениями сна. В 11 % случаев в подгруппе с инсомнией значения КОС соответствовали контролю, а у 13 % значение КОС было меньше 1 в связи с повышенной активностью системы АОЗ. Среднее значение величины КОС в подгруппе женщин с инсомнией составило 3,2. Таким образом, результаты исследования демонстрируют развитие выраженного окислительного стресса у женщин постменопаузального периода с инсомническими расстройствами.

В настоящее время менопауза рассматривается как фактор риска развития окислительного стресса, что связывают с гипоэстрогенемией, приводящей к атерогенным нарушениям в сыворотке крови и, как следствие этого, к интенсификации процессов ПОЛ [18]. Проведенными к настоящему времени исследованиями показано, что окислительный стресс обладает патогенетической значимостью в развитии нарушений и угасания репродуктивной функции женщины и более выражен у женщин в постменопаузе, чем в перименопаузальном периоде [16]. При физиологическом течении климакса, активность ПОЛ находится в пределах возрастной нормы, благодаря тому, что процессы липопероксидации и система АОЗ уравновешены между собой. При патологическом течении климактерия наблюдается значительная активация процессов липопероксидации, являющаяся результатом, с одной стороны, повышения истинного уровня продуктов ПОЛ, а с другой – снижения общей антиоксидантной активности.

Согласно теории E. Reimund (1994), свободные радикалы, аккумулирующиеся в организме во время бодрствования, инактивируются во время сна. В связи с этим инсомния, являющаяся одним из наиболее распространенных нарушений у женщин в климактерии, приводит к накоплению свободных радикалов в организме [17]. Так, результаты исследований M. Gulec et al. (2012) показали, что у пациентов с инсомнией снижена активность глутатионпероксидазы и повышены уровни конечных продуктов ПОЛ [9]. Увеличение уровня ТБК-активных продуктов у пациенток с инсомнией в постменопаузе показано и в работе D.E. Nachul et al (2006) [10]. B. Liang et al. (2013) в своем исследовании показали снижение общего антиоксидантного статуса и повышение оксидантного звена и коэффициента окислительного стресса, что, по их предположению, может быть связано со снижением

активности антиоксидантного фермента – параоксиназы [14]. В отличие от нашей работы, их исследуемые группы не были разделены по гендерному признаку, хотя в литературе есть данные, свидетельствующие о гендерных различиях в процессах липопероксидации и активности системы АОЗ [15].

Развитие окислительного стресса у женщин с нарушениями сна в постменопаузе может быть связано и со снижением уровня мелатонина в их организме, который, помимо многообразия биологических регуляторных эффектов, обладает и антиоксидантной активностью. Помимо прямого действия на свободные радикалы, мелатонин играет важную роль в активации ферментов системы АОЗ, таких как СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, и его недостаток в организме играет важную роль в развитии окислительного стресса. К настоящему времени известно, что данный гормон является одним из основных регуляторов циркадных биоритмов, и нарушение его секреции при наступлении и развитии менопаузы у женщин приводит к изменению метаболических процессов и формированию различных заболеваний, в том числе и нарушений сна [2, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования, у женщин постменопаузального периода инсомния связана с развитием окислительного стресса, о чем свидетельствует величина интегрального показателя сбалансированности системы ПОЛ – АОЗ. Факт развития окислительного стресса в данном исследовании согласуется с гипотезой E. Reimund (1994) о защитной функции сна от окислительных повреждений и является патогенетическим обоснованием для включения в комплексную терапию женщин с инсомнией в данный период климактерия препаратов, ингибирующих процессы липопероксидации.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-34-00093).

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Колесникова Л.И., Гребёнкина Л.А., Долгих В.В., Натяганова Л.В., Осипова Е.В., Старостенко О.В. Особенности процессов липопероксидации у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией с помощью интегрального показателя // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 6. – С. 29–31.
2. Kolesnikova LI, Grebyonkina LA, Dolgikh VV, Natyaganova LV, Osipova EV, Starostenko OV (2012). Features of lipid peroxidation in adolescents with essential hypertension with the help of the integral index [Osobennosti processov lipoperoksidacii u podrostkov s jessencial'noj arterial'noj gipertenziej s pomoshh'ju integral'nogo pokazatelja]. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*, (6), 29-31.
3. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семёнова Н.В., Сутурина Л.В., Бердина О.Н., Шолохов Л.Ф., Солодова Е.И. Патогенетическая роль мелатонина при нарушениях сна у женщин климактерического периода

// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – № 157 (7). – С. 117–119.

Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semyonova NV, Suturina LV, Berdina ON, Sholokhov LF, Solodova EI (2013). Pathogenic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women [Patogeneticheskaya rol' melatonina pri narusheniyakh sna u zhenshchin klimaktericheskogo perioda]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 157 (7), 117-119.

3. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребёнкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. – Новосибирск, 2011. – 116 с.

Kolesnikova LI, Osipova EV, Grebyonkina LA (2011). Oxidative stress in women with reproductive endocrine disorders [Okislitel'nyy stress pri reproduktivnykh narusheniyakh endokrinnogo geneza u zhenshchin], 116.

4. Мадаева И.М., Петрова В.А., Колесникова Л.И., Шевырталова О.Н. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна и перекисное окисление липидов // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 65–69.

Madaeva IM, Petrova VA, Kolesnikova LI, Shevyrtalova ON (2009). Obstructive sleep apnea/hypopnea and lipid peroxidation [Sindrom obstruktivnogo apnoe/gipopnoe sna i perekisnoe okislenie lipidov]. *Pul'monologiya*, 2, 65-69.

5. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.

Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar IA, Trufakin VA (2008). Oxidative stress: Pathological conditions and diseases [Okislitel'nyy stress: Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya], 284.

6. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Ильин В.П. Метаболизм и гемодинамика у беременных с артериальной гипертензией. – Новосибирск, 2000. – 260 с.

Protopopova NV, Kolesnikova LI, Ilyin VP (2000). The metabolism and hemodynamics in pregnant women with hypertension [Metabolizm i hemodinamika u beremennykh s arterial'noy gipertenziey], 260.

7. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., Лещенко О.Я., Фёдоров Б.А., Шолохов Л.Ф. Нарушения репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала в современных условиях Восточной Сибири // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 2. – С. 41–43.

Kolesnikova LI, Suturina LV, Labygina AV, Leshchenko OY, Fyodorov BA, Sholokhov LF (2007). Abnormalities of reproductive health and reproductive potential in

present-day conditions of Eastern Siberia [Narusheniya reproduktivnogo zdorov'ya i reproduktivnogo potentsiala v sovremennykh usloviyakh Vostochnoy Sibiri]. *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (2), 41-43.

8. Baysal E, Taysi S, Aksoy N, Uyar M, Celenk E, Karatas ZA (2012). Serum paraoxonase, arylesteraseactivity and oxidative status in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, (16), 770-774.

9. Gulec M, Ozkol H, Selvi Y, Tuluce Y, Aydin A, Besiroglu L et al. (2012). Oxidative stress in patients with primary insomnia. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 37 (2), 247-251.

10. Hachul DE, Campos H, Brandao LC, D'Almeida V, Grego BH, Bittencourt LR et al. (2006). Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric*, (9), 312-319.

11. Kalleinen N (2008). Sleep and menopause – hormone therapy and sleep deprivation. *Painosalama Oy*, 78.

12. Kolesnikova L, Madaeva I, Semenova N, Vlasov B, Grebenkina L, Darenskaya M (2013). Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 154 (6), 731-733.

13. Lee WL, Huang JY, Shyur LF (2013). Phytoagents for cancer management: regulation of nucleic acid oxidation, ROS, and related mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (925804), 1-22.

14. Liang B, Li Y-H, Kong H (2013). Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, (17), 2517-2522.

15. Mendoza-Nunez VM, Beristain-Perez A, Perez-Vera SP, Altamirano-Lozano MA (2010). Age-related sex differences in glutathione peroxidase and oxidative DNA damage in a healthy Mexican population. *J. Women's Health*, 19 (5), 919-926.

16. Ogunro PS, Bolarinde AA, Owa OO, Salawu AA, Oshodi AA (2014). Antioxidant status and reproductive hormones in women during reproductive, perimenopausal and postmenopausal phase of life. *Afr. J. Med. Sci.*, 43 (1), 49-57.

17. Reimund E (1994). The free radical flux theory of sleep. *Med. Hypotheses*, (43), 231-233.

18. Sanchez-Rodriguez MA, Zacarias-Flores M, Arronte-Rosales A, Correa-Muno E, Mendoza-Nunez VM (2012). Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause*, 19 (3), 361-367.

Сведения об авторах Information about the authors

Семёнова Наталья Викторовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-76-36, 8 (3952) 20-73-67; e-mail: natkor_84@mail.ru)

Semyonova Natalya Viktorovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer of the Laboratory of Pathophysiology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16; tel.: +7 (3952) 20-76-36, +7 (3952) 20-73-67; e-mail: natkor_84@mail.ru)