

## Роль мелатонина как компонента антиоксидантной защиты при инсомнии в перименопаузе

© Н.В. СЕМЕНОВА, И.М. МАДАЕВА, Л.И. КОЛЕСНИКОВА

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

### Резюме

**Цель исследования.** Определить этнические особенности функционирования системы липопероксидация—антиоксиданты и оценить роль мелатонина как одного из компонентов системы антиоксидантной защиты при инсомнии у женщин европеоидной и монголоидной рас в перименопаузальном периоде. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 110 женщин перименопаузального периода: европеоидной расы (этническая группа — русские,  $n=60$ ) и монголоидной расы (этническая группа — буряты,  $n=50$ ). Всем женщинам было проведено клинико-anamnestическое обследование. Диагнозы инсомнии и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) были поставлены согласно результатам анкетирования по специализированным сомнологическим опросникам и полисомнографического мониторинга. Для выявления наиболее информативных показателей среди изучаемых гормонально-метаболических параметров (мелатонин 06.00—07.00; 12.00—13.00; 18.00—19.00; 23.00—00.00; показатели липидного профиля и системы липопероксидация—антиоксиданты) был применен многомерный дискриминантный анализ. **Результаты.** Наиболее информативными показателями метаболической системы у европеоидов с инсомнией являются утренний, вечерний, ночной мелатонин, кетодиены-сопряженные триены, окисленный глутатион; с инсомнией и СОАС — утренний, дневной, ночной мелатонин, субстраты с сопряженными двойными связями, общий холестерол. У монголоидов с инсомнией — вечерний, ночной мелатонин, активность супероксиддисмутазы, диеновые конъюгаты, активные продукты тиобарбитуровой кислоты, холестерол липопропротеидов очень низкой плотности; с инсомнией и СОАС — утренний, дневной мелатонин, активность супероксиддисмутазы, окисленный глутатион. Пересчет информативности каждого признака в процентном соотношении показал превалирование влияния показателей системы антиоксидантной защиты над показателями процессов липопероксидации. Вклад мелатонина от общей доли компонентов системы антиоксидантной защиты составляет более 60%. **Заключение.** У женщин с нарушениями сна вне зависимости от этнической принадлежности отмечается напряжение в системе антиоксидантной защиты, в которой наибольший вклад отведен мелатонину.

**Ключевые слова:** сон, мелатонин, инсомния, апноэ, этника, перименопауза.

### Сведения об авторах:

Семенова Н.В. — e-mail: [natkor\\_84@mail.ru](mailto:natkor_84@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Мадаева И.М. — e-mail: [nightchild@mail.ru](mailto:nightchild@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Колесникова Л.И. — e-mail: [iph@sbamsr.irk.ru](mailto:iph@sbamsr.irk.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

### Как цитировать:

Семенова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Роль мелатонина как компонента антиоксидантной защиты при инсомнии в перименопаузе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7):7-13. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190717>

## The role of melatonin as a component of the antioxidant defense system in perimenopausal women with insomnia

© N.V. SEMENOVA, I.M. MADAEVA, L.I. KOLESNIKOVA

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

### Abstract

**Objective.** To determine the ethnic features of the functioning of the «lipid peroxidation-antioxidants» system and to evaluate the role of melatonin as one of the antioxidant defense system components in Caucasian and Asian perimenopausal women with insomnia. **Material and methods.** One hundred and ten perimenopausal women divided into Caucasian (Russian ethnic group ( $n=60$ )) and Asian (Buryat ethnic group ( $n=50$ )) were studied. All women underwent clinical-anamnesic examination. Diagnoses of insomnia and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) were made according to the results of specialized somnological questionnaires and polysomnographic monitoring. A multidimensional discriminant analysis was used to reveal the most informative parameters among the hormonal and metabolic parameters studied (melatonin 06.00—07.00h; 12.00—13.00h; 18.00—19.00h; 23.00—00.00h; lipid profile, lipid peroxidation and antioxidant defense system). **Results.** The most informative indicators of the metabolic system in Caucasians with insomnia are morning, evening, night melatonin, ketodienes and conjugated trienes, oxi-

Автор, ответственный за переписку: Семенова Наталья Викторовна — e-mail: [natkor\\_84@mail.ru](mailto:natkor_84@mail.ru)

Corresponding author: Semenova N.V. — e-mail: [natkor\\_84@mail.ru](mailto:natkor_84@mail.ru)

dized glutathione (GSSG); with insomnia and OSAS: morning, day, night melatonin, substrates with conjugated double bonds, total cholesterol; in Asian women with insomnia: evening, night melatonin, superoxide dismutase activity (SOD), diene conjugates, active products of thiobarbituric acid, cholesterol of very low density lipoproteins; in women with insomnia and OSAS: morning, day melatonin, SOD, GSSG. The recalculation of the informativeness of each attribute as a percentage showed the prevalence of the influence of the antioxidant protection system parameters over those of lipid peroxidation processes. The contribution of melatonin to the total share of the antioxidant protection system components is more than 60%. **Conclusion.** Both in Caucasian and Asian women with sleep disorders, there is stress in the antioxidant defense system, where melatonin is the largest contributor.

**Keywords:** sleep, melatonin, insomnia, sleep apnea, ethnoses, perimenopause.

#### Information about the authors:

Semenova N.V. — e-mail: natkor\_84@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Madaeva I.M. — e-mail: nightchild@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Kolesnikova L.I. — e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

#### To cite this article:

Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova LI. Ethnic features of the «lipid peroxidation-antioxidants» system functioning in perimenopausal women with insomnia: the role of melatonin as antioxidant defense system component. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(7):7-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190717>

Большой массив физиологических и метаболических процессов в организме управляется циркадной системой, изменения в работе которой повышают риск развития многих патологических состояний [1–3], в том числе инсомнических расстройств [4–6]. Данные нарушения являются прерогативой лиц женского пола, и их частота увеличивается с наступлением менопаузы, достигая 42% в перименопаузальном периоде [7].

Одним из элементов циркадного механизма является гормон мелатонин, ночной пик концентрации которого снижается с возрастом [8, 9]. Результаты проведенных к настоящему времени исследований показали, что у людей, страдающих инсомническими расстройствами, уровень мелатонина значительно снижен [6, 10]. Учитывая многообразные биологические функции гормона, в том числе антиоксидантную [11], существенные изменения его секреции могут играть важную роль в развитии окислительного стресса, наиболее выраженного при патологическом климаксе [12]. В то же время еще в 1994 г. E. Reimund высказал предположение, что свободные радикалы накапливаются в организме во время бодрствования и инактивируются во время сна, что достигается за счет снижения скорости их образования и повышения эффективности системы антиоксидантной защиты, вследствие чего инсомния может приводить к развитию в организме окислительного стресса [13]. Исследований по изучению вклада мелатонина среди показателей липидного обмена и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — антиоксидантной защиты — в формирование нарушений сна в зависимости от этнической принадлежности в доступной литературе нами не обнаружено.

Цель данной работы — определение этнических особенностей процессов ПОЛ и функционирования антиоксидантной защиты и оценка роли мелатонина как одного из компонентов системы антиоксидантной защиты при инсомнии у женщин европеоидной и монголоидной рас в перименопаузальном периоде.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 110 женщин перименопаузального периода: европеоидная раса, этническая

группа — русские ( $n=60$ ) и монголоидная раса, этническая группа — буряты ( $n=50$ ). Этнические группы были сформированы с учетом генеалогического анамнеза (представители, имеющие в двух поколениях родителей одной этнической группы) и самоидентификации с учетом элементов фенотипа.

Критериями включения женщин в исследование явились возраст 45–55 лет; изменение ритма менструаций по типу олигоменореи или отсутствие менструальной функции в течение 12 мес; а также такие ультразвуковые критерии, как состояние эндометрия, нефункциональность эндометрия (несоответствие структуры и толщины эндометрия, соответствующего 1-й и 2-й фазам менструального цикла); истощение фолликулярного аппарата яичников.

Для отбора женщин в основные группы дополнительными критериями были жалобы на нарушение сна в течение 6 мес и более, повторяющиеся не менее 4 ночей и более в 1 нед, в виде затрудненного засыпания (более 20 мин от момента выключения света) и частых ночных пробуждений (не менее 2–3 эпизодов за ночь) [14].

Критерии невключения: заболевания эндокринного генеза, ожирение, обострение хронических заболеваний, применение заместительной гормональной терапии, преждевременная ранняя менопауза, хирургическая менопауза, наличие хронических нарушений сна в анамнезе, применение гипнотиков в течение последних 2 нед, «вечерний» хронотип, работа по сменам.

Результаты клиничко-анамнестического обследования позволили разделить обследуемых на шесть групп. Среди представительниц европеоидной расы распределение женщин было следующим:

— группа контроля ( $n=23$ , средний возраст  $49,08 \pm 2,84$  года, индекс массы тела (ИМТ)  $27,18 \pm 4,58$  кг/м<sup>2</sup>);

— группа инсомнии ( $n=19$ , средний возраст  $50,41 \pm 3,43$  года, ИМТ  $29,11 \pm 5,42$  кг/м<sup>2</sup>);

— группа инсомния + синдром обструктивного апноэ сна — СОАС ( $n=18$ , средний возраст  $50,61 \pm 3,14$  года, ИМТ  $31,72 \pm 5,59$  кг/м<sup>2</sup>).

Женщины монголоидной расы также составили три группы:

- контроль ( $n=17$ , средний возраст  $49,39 \pm 2,50$  года, ИМТ  $27,62 \pm 2,09$  кг/м<sup>2</sup>);
- инсомния ( $n=17$ , средний возраст  $48,88 \pm 2,80$  года, ИМТ  $25,73 \pm 1,49$  кг/м<sup>2</sup>);
- инсомния + СОАС ( $n=16$ , средний возраст  $49,47 \pm 3,04$  года, ИМТ  $30,53 \pm 3,56$  кг/м<sup>2</sup>).

Программа обследования женщин включала следующие методы: клинико-anamnestический (общеклиническое обследование, анкетирование, полисомнографическое исследование); лабораторные (гормональное исследование, циркадная ритмика экскреции мелатонина со слюной), биохимические исследования (липидный обмен, ПОЛ, система антиоксидантной защиты), статистические.

Наличие инсомнических расстройств определяли с помощью анкетирования по специальному опроснику — тесту для оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index) [15]. Для верификации диагноза СОАС проводили полисомнографическое исследование по стандартной методике с использованием системы GRASS-TELEFACTOR Twin PSG («Comet») с усилителем As 40 с интегрированным модулем для сна SPM-1 (США).

Забор крови для исследования липидного профиля, процессов ПОЛ и системы антиоксидантной защиты осуществляли из локтевой вены в раннее утреннее время, натощак. Параметры липидного обмена определяли согласно рекомендациям В.С. Камышникова (2009) на анализаторе BTS-330 (Испания) с использованием коммерческих наборов Bio Systems (Испания) [16]. Субстратное обеспечение процессов липопероксидации и содержание продуктов ПОЛ и компонентов системы антиоксидантной защиты определяли согласно стандартным методикам [17]. Измерительными приборами служили спектрофотометр Shimadzu RF-1650 (Япония) и спектрофлуорофотометр Shimadzu RF-1501 (Япония).

Концентрацию мелатонина определяли иммуноферментным методом в нестимулированной слюне. Временными точками для сбора биологического материала с использованием специальных пробирок (SaliCaps, IBL) были 6.00—7.00, 12.00—13.00, 18.00—19.00, 23.00—00.00. Слюну немедленно замораживали и хранили при  $t = -20$  °С. Забор слюнной жидкости проводили в зимнее время года (январь—февраль). Измерительным прибором для определения концентрации гормона в пг/мл с использованием коммерческих наборов Buhlmann (Швейцария) служил анализатор Микропланшетный ридер EL×808 (США).

Каждая женщина подписала информированное согласие на участие в проводимом исследовании, протокол которого был одобрен Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (протокол №8 от 15.12.16).

Статистическую обработку данных провели с использованием программы Statistica 6.1. Для выяснения механизмов, лежащих в основе разделения пациенток с нарушениями сна и женщин контрольных групп, был применен многомерный дискриминантный анализ, позволяющий выявить наиболее информативные показатели рассматриваемых систем в исследуемых группах, что позволило составить уравнения линейной классификационной функции (ЛКФ), которые дают возможность проверить принадлежность обследуемой пациентки к группе контроля (F1) или группе с патологическим состоянием (F2). Объект будет относиться к той группе, в которой  $\max F_i (i=1, k)$ ,  $k$  — количество групп,  $k=2$  [18].

## Результаты

Результаты исследования состояния липидного обмена, процессов ПОЛ, системы антиоксидантной защиты и хронобиологических ритмов секреции мелатонина в исследуемых группах представлены в табл. 1, 2.

В ходе исследования установлено, что у пациенток русской этнической группы с нарушениями сна изменения липидного профиля отмечаются только при коморбидности инсомнии с СОАС и заключаются в достоверно более высоком содержании общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. В системе антиоксидантной защиты и ПОЛ отмечены следующие изменения: у пациенток с инсомнией по сравнению с контролем статистически значимо выше содержание в сыворотке крови диеновых конъюгатов и кетодиены-сопряженных триенов; у пациенток с инсомнией и СОАС — только кетодиены-сопряженных триенов. Наравне с этим показано, что у пациенток с сомнологической патологией секреция мелатонина в течение суток отличается от физиологичной. Самый высокий уровень данного гормона у них зарегистрирован в утренние часы. При сравнении контрольной и основных групп отмечено, что у пациенток с нарушениями сна содержание мелатонина достоверно ниже в дневные, вечерние и ночные часы и выше в ранние утренние часы (см. табл. 1).

У пациенток бурятской этнической группы с нарушениями сна отмечены аналогичные изменения параметров липидного обмена, как и у пациенток русского этноса. При исследовании системы антиоксидантной защиты и ПОЛ выявлено, что как при инсомнии, так и в сочетании инсомнии и СОАС в сравнении с контрольными значениями достоверно выше субстратное обеспечение процессов липопероксидации и диеновых конъюгатов при снижении активности супероксиддисмутазы. У пациенток с инсомнией по сравнению с контролем статистически значимо выше содержание кетодиены-сопряженных триенов при сниженном уровне  $\alpha$ -токоферола. Хронобиологические ритмы мелатонина имеют аналогичные с контрольными группами тенденции: наибольший уровень мелатонина регистрируется в ночное и раннее утреннее время. При сравнении контрольной и основных групп отмечено, что у пациенток с нарушениями сна содержание мелатонина достоверно ниже в вечерние и ночные часы (см. табл. 2).

Далее был проведен дискриминантный анализ с учетом всех исследуемых параметров гормонально-метаболической системы. Полученные результаты позволили составить уравнения ЛКФ (табл. 3).

Пересчет информативности каждого признака в процентном соотношении для исследуемых групп показал, что у женщин русской этнической группы ведущая роль среди изучаемых гормонально-метаболических показателей при разделении групп на контроль и инсомнию принадлежит утреннему мелатонину (23,1%), кетодиены-сопряженным триенам (21,3%) и окисленной форме глутатиона (19,7%). Немного меньше свой вклад в межгрупповое различие вносит мелатонин вечернего и ночного времени суток (13,4 и 11,2% соответственно). При разделении групп на контроль и инсомнию с СОАС ведущая роль также принадлежит утреннему мелатонину (22,1%). Следует отметить значимость дневного мелатонина (18,3%), что, скорее всего, связано с наличием дневной сонливости, являющейся характерной жалобой при СОАС. Влияние таких показателей, как общий холестерин (14%) и субстраты с сопряженными

Таблица 1. Гормонально-метаболические показатели у женщин перименопаузального периода русской этнической группы в зависимости от наличия нарушений сна

Table 1. Hormonal and metabolic parameters in perimenopausal women of the Russian ethnic group with and without sleep disorders

Показатель	Контроль (n=23)	Инсомния (n=19)	Инсомния и СОАС (n=18)	Критерий значимости различий, p<0,05
	1	2	3	
	M±σ			
Общий холестерол, ммоль/л	4,38±0,86	4,51±1,06	5,23±1,19	p <sub>1-3</sub> p <sub>2-3</sub>
Триглицериды, ммоль/л	0,93±0,56	0,92±0,52	0,98±0,39	—
Холестерол липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,26±0,28	1,25±0,34	1,18±0,26	—
Холестерол липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	2,64±0,84	2,85±0,88	3,61±1,22	p <sub>1-3</sub> p <sub>2-3</sub>
Холестерол липопротеидов очень низкой плотности, ммоль/л	0,42±0,26	0,42±0,24	0,45±0,18	—
Субстраты с сопряженными двойными связями, усл.ед.	1,87±0,60	2,04±1,20	1,73±0,47	—
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	1,10±0,35	1,38±0,90	0,95±0,60	p <sub>1-2</sub> p <sub>2-3</sub>
Кетодиены и сопряженные триены, усл.ед.	0,26±0,12	0,59±0,37	0,51±0,20	p <sub>1-1</sub> p <sub>1-3</sub>
Активные продукты тиобарбитуровой кислоты, мкмоль/л	1,14±0,52	1,34±0,52	1,12±0,32	—
Общая антиокислительная активность, усл.ед.	15,89±7,99	14,63±6,45	14,58±2,32	—
Супероксиддисмутаза, усл.ед.	1,66±0,10	1,71±0,09	1,71±0,11	—
Восстановленный глутатион, ммоль/л	2,67±0,53	2,52±0,48	2,68±0,37	—
Окисленный глутатион, ммоль/л	2,17±0,60	1,84±0,41	1,85±0,53	—
α-Токоферол, мкмоль/л	8,71±2,56	8,51±4,00	8,14±2,43	—
Ретинол, мкмоль/л	0,73±0,19	0,79±0,31	0,67±0,23	—
Мелатонин, пг/мл				
6.00—7.00	5,93±4,51	13,54±7,41	11,37±5,64	p <sub>1-2</sub> p <sub>1-3</sub>
12.00—13.00	3,86±3,15	2,69±2,46	2,15±1,97	p <sub>1-2</sub> p <sub>1-3</sub>
18.00—19.00	5,05±5,51	2,15±1,87	2,77±2,01	p <sub>1-2</sub> p <sub>1-3</sub>
23.00—00.00	10,84±7,33	7,49±2,65	6,78±4,13	p <sub>1-2</sub> p <sub>1-3</sub>

двойными связями (15,1%), обосновано более высоким ИМТ в данной группе пациенток.

У представительниц бурятской этнической группы как при инсомнии, так и при сочетании инсомнии с СОАС ведущий вклад в межгрупповые различия с контролем вносит супероксиддисмутаза (20,4 и 32,8% соответственно). При инсомнии показана роль диеновых конъюгатов (14,2%) и активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (9,1%), а также холестерина липопротеидов очень низкой плотности (16,9%); в сочетании с СОАС выявлена значительная роль окисленного глутатиона (17,7%). Интересно отметить влияние мелатонина во вклад межгрупповых различий. Так, при инсомнии выявлена роль вечернего и ночного мелатонина (19,2 и 14,2% соответственно), а в сочетании с СОАС — утреннего и дневного (21,7 и 20,7% соответственно).

Таким образом, при нарушениях сна у представительниц обеих этнических групп отмечается наибольший вклад в различие между основными и контрольными группами компонентов системы антиоксидантной защиты. При пересчете процентного соотношения вклада мелатонина от общей доли компонентов системы антиоксидантной защиты выявлено, что его доля составляет более 60% у представительниц как русского, так и бурятского этноса (табл. 4).

## Обсуждение

Процесс физиологического старения сопровождается изменениями во всех звеньях циркадной системы организма, в том числе эпифиза, что влечет за собой значимое снижение ночного пика концентрации мелатонина [8]. В женском организме данные изменения свидетельствуют о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой цикличностью, что ведет к прогрессивному угасанию репродуктивной функции [19]. Результаты исследования, проведенного Л.И. Мальцевой и соавт., показали снижение уровня мелатонина у подавляющего большинства женщин в менопаузе, степень которого зависела от тяжести климактерического синдрома. Однако исследователями установлено, что изменения секреции мелатонина в перименопаузальный период носят неоднозначный характер, выявлена взаимосвязь высокого уровня мелатонина и повышенной концентрации пролактина в крови [20]. Е. Toffol и соавт. в своем исследовании [21] влияния мелатонина на настроение, сон, вазомоторные симптомы и качество жизни у женщин в зависимости от фазы менопаузы показали, что женщины в постменопаузе имеют более низкие концентрации мелатонина в сыворотке крови

Таблица 2. Гормонально-метаболические показатели у женщин перименопаузального периода бурятской этнической группы в зависимости от наличия нарушений сна

Table 2. Hormonal and metabolic parameters in perimenopausal women of the Buryat ethnic group with and without sleep disorders

Показатель	Контроль (n=17)	Инсомния (n=17)	Инсомния и СОАС (n=16)	Критерий значимости различий, p<0,05
	1	2	3	
	M±σ			
Общий холестерол, ммоль/л	4,48±0,80	4,88±0,51	5,41±0,99	P <sub>1-3</sub>
Триглицериды, ммоль/л	1,14±0,28	1,00±0,22	1,19±0,33	—
Холестерол липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,13±0,16	1,18±0,27	1,20±0,13	—
Холестерол липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	2,82±0,73	3,24±0,50	3,35±0,89	P <sub>1-3</sub>
Холестерол липопротеидов очень низкой плотности, ммоль/л	0,52±0,13	0,46±0,10	0,54±0,15	—
Субстраты с сопряженными двойными связями, усл.ед.	1,66±0,43	2,17±0,87	2,26±1,10	P <sub>1-2</sub>
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	0,87±0,28	1,19±0,75	1,42±0,86	P <sub>1-3</sub> P <sub>1-2</sub> P <sub>1-3</sub> P <sub>2-3</sub>
Кетодиены-сопряженные триены, усл.ед.	0,38±0,36	0,50±0,53	0,43±0,36	P <sub>1-2</sub>
Активные продукты тиобарбитуровой кислоты, мкмоль/л	0,59±0,28	0,64±0,51	0,62±0,33	—
Общая антиокислительная активность, усл.ед.	15,11±5,08	12,65±4,98	15,59±4,85	—
Супероксиддисмутаза, усл.ед.	1,84±0,11	1,69±0,11	1,69±0,16	P <sub>1-2</sub> P <sub>1-3</sub>
Восстановленный глутатион, ммоль/л	2,01±0,43	2,02±0,51	2,13±0,48	—
Окисленный глутатион, ммоль/л	2,00±0,37	1,86±0,31	1,95±0,53	—
α-Токоферол, мкмоль/л	7,06±2,12	5,71±1,95	6,14±2,92	P <sub>1-2</sub>
Ретинол, мкмоль/л	0,46±0,12	0,49±0,17	0,57±0,20	—
Мелатонин, пг/мл				
6.00—7.00	7,72±7,10	5,01±4,39	6,22±5,11	—
12.00—13.00	2,21±1,03	1,84±1,03	1,94±1,52	—
18.00—19.00	3,55±2,93	1,67±1,44	1,39±0,98	P <sub>1-2</sub> P <sub>1-3</sub>
23.00—00.00	10,11±6,11	5,42±3,99	6,12±3,28	P <sub>1-2</sub> P <sub>1-3</sub>

Таблица 3. Уравнения ЛКФ в исследуемых группах

Table 3. Equations of a linear classification function in the studied groups

Сравниваемые группы	Уравнения ЛКФ	
	Русская этническая группа	
Инсомния в сравнении с контролем	F1= -1,62-0,65·мелатонин 06.00—07.00 - 1,84·кетодиены-сопряженные триены + 0,65·окисленный глутатион + 0,51·мелатонин 18.00—19.00 + 0,64·мелатонин 23.00—00.00; F2= -1,27 + 1,02·мелатонин 06.00—07.00 + 0,65·кетодиены-сопряженные триены - 0,42·окисленный глутатион - 0,13·мелатонин 18.00—19.00 - 0,07·мелатонин 23.00—00.00	
Инсомния и СОАС в сравнении с контролем	F1= -1,39 + 0,71·мелатонин 23.00—00.00 - 0,67·субстраты с сопряженными двойными связями - 0,72·мелатонин 06.00—07.00 + 0,63·мелатонин 12.00—13.00 - 0,65·общий холестерол; F2= -1,11-0,27·мелатонин 23.00—00.00 + 0,31·субстраты с сопряженными двойными связями + 0,61·мелатонин 06.00—07.00 - 0,21·мелатонин 12.00—13.00 + 0,18·общий холестерол	
	Бурятская этническая группа	
Инсомния в сравнении с контролем	F1= -4,07 + 2,82·супероксиддисмутаза - 1,96·диеновые конъюгаты + 2,16·мелатонин 18.00—19.00 + 4,10·холестерол липопротеидов очень низкой плотности - 1,89·мелатонин 23.00—00.00 - 3,77·активные продукты тиобарбитуровой кислоты; F2= -1,53-0,01·супероксиддисмутаза - 0,02·диеновые конъюгаты - 0,95·мелатонин 18.00—19.00 - 0,05·холестерол липопротеидов очень низкой плотности - 0,08·мелатонин 23.00—00.00 - 2,12·активные продукты тиобарбитуровой кислоты	
Инсомния и СОАС в сравнении с контролем	F1= -1,74 + 1,92·супероксиддисмутаза - 3,41·мелатонин 12.00—13.00 + 0,56·мелатонин 06.00—07.00 + 0,41·окисленный глутатион; F2= -5,98-2,33·супероксиддисмутаза - 9,94·мелатонин 12.00—13.00 - 2,38·мелатонин 06.00—07.00 - 1,00·окисленный глутатион	



**Таблица 4. Вклад наиболее информативных показателей гормонально-метаболической системы в различие между нарушениями сна и контролем у женщин двух этнических групп****Table 4. The contribution of the most informative hormonal-metabolic indicators in the distinction between sleep disorders and control in women of two ethnic groups**

Группа	Показатель процессов ПОЛ, %	Компоненты системы антиоксидантной защиты		Случайные факторы, %
		общая доля, %	мелатонин, %*	
Инсомния, русская этническая группа	21,3	67,4	70,8	11,3
Инсомния + СОАС, русская этническая группа	29,1	56,5	100	14,4
Инсомния, бурятская этническая группа	40,2	53,8	62,1	6
Инсомния + СОАС, бурятская этническая группа	—	92,9	64,7	7,1

Примечание. \* — вклад мелатонина от общей доли вклада компонентов системы антиоксидантной защиты.

в ночное время, чем женщины в перименопаузе. Продолжительность секреции мелатонина при этом короче в постменопаузе, тогда как время пика мелатонина не отличается [8]. Результаты другого исследования показали, что ночная секреция мелатонина у женщин в возрасте от 17 до 45 лет снижается постепенно и имеет резкий скачок в возрастной период от 46 до 50 лет.

Интересными представляются данные о расовых различиях содержания мелатонина, однако исследований в этой области немного и полученные результаты свидетельствуют о более низких уровнях гормона у представителей азиатской расы по сравнению с европеоидами, что может быть обусловлено как этническими особенностями, так и более темным пигментом глаз у азиатов [22–24]. Учитывая данные литературы, мы предполагали найти подтверждение представленным результатам, однако сравнительный анализ уровней мелатонина у женщин без сомнологической патологии не показал межэтнических различий, что было продемонстрировано в данном исследовании.

К настоящему времени получены сведения, подтверждающие взаимосвязь уровня мелатонина и цикла сон—бодрствование. Так, в ряде работ показано, что вечерняя сонливость и наступление сна обычно происходят через 2 ч после начала образования эндогенного мелатонина [25]. Достаточным количеством исследований показано, что люди, страдающие инсомническими расстройствами, имеют более низкий уровень мелатонина [6, 10]. Более того, при инсомнии не только меняется уровень мелатонина, но и смещается пик секреции данного гормона, что было продемонстрировано в работе по изучению ассоциации мелатонина, менопаузальной депрессии и времени сна [26], а также подтверждено результатами нашего исследования, но только у представительниц европеоидной расы, в то время как у женщин монголоидной расы отмечено снижение уровня гормона. Несомненное влияние гормона на цикл сон—бодрствование подтверждается и проведенными в настоящее время клиническими испытаниями, демонстрирующими эффективность применения экзогенного мелатонина в лечении инсомнических расстройств в различных когортах больных [27–29].

Наравне с регулирующей ролью цикла сон—бодрствование мелатонин является одним из представительных антиоксидантов, у которых более выражены антиоксидантные свойства, чем у витамина Е и глутатиона, и оказывают значимое влияние на процессы липопероксидации. Его антиоксидантный эффект реализуется как путем прямого действия на свободные радикалы, так и через активацию ферментативного звена системы антиоксидантной защиты, катализируя работу каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [30]. Результаты настоящего исследования показали, что при нарушениях сна у женщин в перименопаузе вне зависимости от этнической принадлежности отмечается наибольший вклад компонентов системы антиоксидантной защиты в различие между основными и контрольными группами, что свидетельствует о напряженной работе системы в ответ на изменения свободнорадикального гомеостаза при сомнологической патологии у женщин с возрастным дефицитом половых стероидов. Причиной этого является интенсификация процессов липопероксидации в данной когорте пациенток, о чем свидетельствуют полученные в ходе проведения данного исследования результаты.

Эти результаты указывают на высокую информативность мелатонина среди изученных показателей метаболической системы, показывающих различие между контролем и группами с сомнологической патологией, что подтверждает его превалирующую роль и как регулятора цикла сон—бодрствование, и как антиоксиданта. Принимая во внимание многообразные биологические функции гормона (биоритмологическая, иммуномодулирующая, антиоксидантная, антистрессорная, терморегуляция, индукция сна, регуляция полового развития), нарушение его продукции не только может способствовать десинхронозу, но и приводить к развитию органической патологии, что требует своевременного назначения препаратов мелатонина.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Takeda N, Maemura K. The role of clock genes and circadian rhythm in the development of cardiovascular diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(17):3225-3234. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1923-1>
- Pagano ES, Spinedi E, Gagliardino JJ. White adipose tissue and circadian rhythm dysfunctions in obesity: pathogenesis and available therapies. *Neuroendocrinology.* 2017;104(4):347-363. <https://doi.org/10.1159/000453317>
- Qian J, Scheer FA. Circadian system and glucose metabolism: implications for physiology and disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(5):282-293.
- Phillips AJK, Clerx WM, O'Brien CS, Sano A, Barger LK, Picard RW, Lockley SW, Klerman EB, Czeisler CA. Irregular sleep/wake patterns are associated with poorer academic performance and delayed circadian and sleep/wake timing. *Sci Rep.* 2017;7(1):article 3216. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03171-4>
- Potter GDM, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian rhythm and sleep disruption: causes, metabolic consequences, and countermeasures. *Endocrine Reviews.* 2016;37:584-608. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1083>
- Xie Z, Chen F, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, Feng Y, Liu W, Yu F. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res.* 2017;39(6):559-565. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864>
- Xu Q, Lang CP. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2014;21(12):1301-1318. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000240>
- Toffol E, Kalleinen N, Haukka J, Vakkuri O, Partonen T, Polo-Kantola P. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause.* 2014;21(5):493-500. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a6c8f3>
- Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Издательство «Медфорум»; 2016. *Somnologia i medicina sna.* Nac. ruk. pamjati A.M. Vejna i Ja.I. Levina. M.: Medforum; 2016. (In Russ.).
- Meliska CJ, Martinez LF, Lopez AM, Sorenson D, Nowakowski S, Parry BL. Relationship of morningness-eveningness questionnaire score to melatonin and sleep timing, body mass index and atypical depressive symptoms in peri- and post-menopausal women. *Psychiatry Res.* 2011;188(1):88-95. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.12.010>
- Бурчаков Д.И., Успенская Ю.Б. Антиоксидантный, противовоспалительный и седативный эффекты мелатонина: результаты клинических исследований. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(4-2):67-73. Burchakov DI, Uspenskaya YuB. Antioxidant, anti-inflammatory and sedative effects of melatonin: results of clinical trials. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(4-2):67-73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174267-73>
- Sanchez-Rodriguez MA, Zacarias-Flores M, Arronte-Rosales A, Correa-Muno E, Mendoza-Nunez VM. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause.* 2012;19(3):361-367. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318229977d>
- Reimund E. The free radical flux theory of sleep. *Medical Hypotheses.* 1994;43:231-233.
- Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А., Корабельникова Е.А., Литвин А.Ю., Мадаева И.М., Пальман А.Д., Русецкий Ю.Ю., Сtryгин К.Н., Якупов Э.З. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2016;2:41-51. Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, Verbitsky EV, Zakharov AV, Kelmanson IA, Korabelnikova EA, Litvin AYU, Madaeva IM, Pallman AD, Rusetsky YuYu, Strygin KN, Yakupov EZ. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Nevrologiya i Revmatologiya. Prilozhenie k Zhurnalul Consilium Medicum.* 2016;2:41-51. (In Russ.).
- Johns MW. New method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14:540-545.
- Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике.* 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2009. Kamyshnikov VS. *Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics.* 3rd ed. M.: MEDpress-inform; 2009. (In Russ.).
- Kolesnikova LI, Semyonova NV, Grebenkina LA, Darenskaya MA, Suturina LV, Gnusina SV. Integral indicator of oxidative stress in human blood. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2014;157(6):715-717. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2649-z>
- Михалевич И.М., Юрьева Т.Н. *Дискриминантный анализ в медико-биологических исследованиях (с применением пакета прикладных программ Statistica 6.1).* Пособие для врачей. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМА-ПО; 2015. Mikhalevich IM, Yurjeva TN. *Discriminant analysis in biomedical research (using the application package Statistica 6.1).* A manual for physicians. Irkutsk: RIO GBOU DPO IGMAPO; 2015. (In Russ.).
- Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Lee L, Tamura I, Maekawa R, Aasada H, Yamagata Y, Sugino N. Melatonin and female reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(1):1-11. <https://doi.org/10.1111/jog.12177>
- Мальцева Л.И., Гафарова Е.А. Клиническое значение мелатонина в развитии климактерического синдрома. *Климактерий.* 2011;2:69-70. Maltseva LI, Gafarova EA. The clinical significance of melatonin in the development of menopausal syndrome. *Klimakterii.* 2011;2:69-70. (In Russ.).
- Okatani Y, Morioka N, Wakatsuki A. Changes in nocturnal melatonin secretion in perimenopausal women: correlation with endogenous estrogen concentrations. *J Pineal Res.* 2000;28(2):111-118.
- Wetterberg L, Halberg F, Halberg E. Circadian characteristics of urinary melatonin from clinically healthy young women at different civilization disease risks. *Acta Med Scand.* 1986;220(1):71-81.
- Wetterberg L, Halberg F, Tarquini B. Circadian variation in urinary melatonin in clinically healthy women in Japan and the United States of America. *Experientia.* 1979;35(3):416-419.
- 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):2352-2356. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00355.2006>
- Bartlett DJ, Biggs SN, Armstrong SM. Circadian rhythm disorders among adolescents: assessment and treatment options. *Med J Aust.* 2013;199(8):16-20.
- Parry BL, Meliska CJ, Sorenson DL, López AM, Martínez LF, Nowakowski S, Hauger RL, Elliott JA. Increased melatonin and delayed offset in menopausal depression: Role of years past menopause, follicle-stimulating hormone, sleep end time, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):54-60. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2853>
- Ковров Г.В., Агальцов М.В., Сукмарова З.Н. Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения при первичных нарушениях сна у пациентов старше 55 лет. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(2):24-30. Kovrov GV, Agalstev MV, Sukmarova ZN. Effectiveness of prolonged-release melatonin in improving quality of sleep in patients aged 55 or over. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika.* 2016;8(2):24-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-24-30>
- Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В. Нарушение секреции мелатонина и эффективность заместительной терапии при расстройствах сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(4-2):92-98. Zybina NN, Tikhomirova OV. Disturbances in melatonin secretion and the efficacy of replacement therapy in sleep disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2018;118(4-2):92-98. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184292>
- Poluektov MG. Changes in respiration during sleep in normal conditions and in the presence of neurological lesions at different levels of the regulation of the respiratory system. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2012;42(9):957-962. <https://doi.org/10.1007/s11055-012-9662-3>
- Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017;16(4):16-29. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiological's view. *Bulleten' Sibirskoj Mediciny.* 2017;16(4):16-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-16-29>

Поступила 24.02.19

Received 24.02.19

Принята к печати 20.04.19

Accepted 20.04.19