



Российская Академия Наук

Отделение медицинских наук

Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И.

**ЭТНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ЖЕНЩИН
ПРИ ДИЗРЕГУЛЯЦИОННОЙ
ПАТОЛОГИИ**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ
И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»

Scientific Centre for
FAMILY HEALTH AND HUMAN REPRODUCTION PROBLEMS

Москва
2020

УДК 616-003
ББК 52.5
Д20

Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И.
«Этнические аспекты метаболических реакций женщин при дисрегуляционной патологии» / М.: Российская академия наук, 2020. – 168 с.: 65 ил.

ISBN 978-5-907036-80-2

Монография посвящена актуальной проблеме персонализированной медицины – этническим особенностям метаболических реакций женщин при адаптивных процессах и различных широко встречающихся дисрегуляционных патологиях. Приводится большой обзор существующей современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной клинико-метаболическим и этническим аспектам этой проблемы.

Особое внимание уделено исследованиям в различных этнических группах особенностей системы нейроэндокринной регуляции, липидного метаболизма и системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита». Проведен поиск наиболее информативных маркеров адаптивных процессов в различных этногруппах.

Как пример дисрегуляционных процессов исследованы этнические особенности основных метаболических реакций у больных с сахарным диабетом 1 типа, при бесплодии и гиперпролактинемии. Выявлены наиболее информативные маркеры дисрегуляционных процессов в различных этнических группах, что может быть использовано в дифференциальной диагностике.

Книга предназначена для научных работников и практиков здравоохранения, биохимиков, эндокринологов, этнологов, врачей общей практики, студентов биологических и медицинских вузов.

ISBN 978-5-907036-80-2

© Даренская М.А.,
Колесникова Л.И.,
Колесников С.И., 2020

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	8
Глава 1. АДАПТИВНЫЕ И ДИЗАДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ДИЗРЕГУЛЯЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ: ЭТНИЧЕСКИЙ АСПЕКТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Общие представления о теории адаптационных процессов и дизрегуляционной патологии	11
1.2. Метаболические маркеры адаптивных и дизадаптивных реакций организма	13
1.2.1. Показатели системы нейроэндокринной регуляции, как компоненты адаптационных реакций и дизрегуляционных расстройств эндокринной системы	13
1.2.2. Система «перекисное окисление – антиоксидантная защита» как типовой процесс адаптации и дезинтеграции клеточных структур в условиях дизрегуляционной патологии эндокринного генеза	20
1.3. Этнические особенности метаболических реакций у коренных народностей Севера и Сибири	28
1.4. Этнические особенности болезней дизрегуляции (сахарный диабет 1 типа, эндокринное бесплодие)	33
1.5. Исторические сведения об этногенезе и состоянии здоровья коренных народностей Восточной Сибири (тофалары, эвенки, буряты)	41
Глава 2. ОСОБЕННОСТИ АДАПТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У ПРЕДСТАВИТЕЛЬНИЦ КОРЕННЫХ НАРОДНОСТЕЙ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ	46
2.1. Изменения показателей системы нейроэндокринной регуляции у представительниц коренных народностей	47
2.2. Особенности липидного метаболизма у представительниц коренных народов Восточной Сибири	55
2.3. Состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в различных этнических группах	59
2.4. Выявление наиболее информативных маркеров адаптивных процессов в различных этногруппах	70

Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ДИЗРЕГУЛЯЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ У ПРЕДСТАВИТЕЛЬНИЦ КОРЕННЫХ НАРОДНОСТЕЙ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ	82
3.1. Исследование основных метаболических реакций у больных с сахарным диабетом 1 типа	82
3.2. Состояние основных звеньев нейроэндокринной регуляции и процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты при бесплодии и гиперпролактинемии	93
3.3. Сравнительный анализ изменения функциональных связей показателей гормонального статуса, липидного обмена, процессов пероксидации липидов и антиоксидантной защиты у больных сахарным диабетом 1 типа и гиперпролактинемией	101
3.4. Выявление наиболее информативных маркеров дизрегуляционных процессов в различных этнических группах	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	120
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	136

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОА	– антиокислительная активность
АОЗ	– антиоксидантная защита
АФК	– активные формы кислорода
ГПО	– глутатионпероксидаза
ГПРЛ	– гиперпролактинемия
ГР	– глутатионредуктаза
ГТ	– глутатионтрансфераза
Дв.св.	– двойные связи
ДЖВП	– дискинезии желчевыводящих путей
ДК	– диеновые конъюгаты
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖК	– жирные кислоты
КА	– коэффициент атерогенности
КВ	– каноническая величина
КД и СТ	– кетодиены и сопряженные триены
Корт	– кортизол
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МДА	– малоновый диальдегид
МК	– молочная кислота
НЖК	– ненасыщенные жирные кислоты

ОЛ	– общие липиды
ОХС	– общий холестерол
ПВК	– пировиноградная кислота
ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПРЛ	– пролактин
Пс	– прогестерон
СД1	– сахарный диабет 1 типа
СОД	– супероксиддисмутаза
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
СР	– свободные радикалы
СРО	– свободнорадикальное окисление
РФ	– Российская Федерация
Т3	– трийодтиронин
Т3св.	– свободная фракция трийодтиронина
Т4	– тироксин
Т4св.	– свободная фракция тироксина
ТАГ	– триацилглицеролы
ТБК	– тиобарбитуровая кислота
ТБК-АП	– ТБК-активные продукты перекисного окисления
Тс	– тестостерон
ТТГ	– тиреотропный гормон

ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХСЛПВП	– холестерол липопротеидов высокой плотности
ХСЛПНП	– холестерол липопротеидов низкой плотности
ХСЛПОНП	– холестерол липопротеидов очень низкой плотности
Э	– эстрадиол
ЭПР	– эндоплазматический ретикулум
ЦНС	– центральная нервная система
17-ОН пр.	– 17-ОН прогестерон
GSH	– глутатион восстановленный
GSSG	– глутатион окисленный
H₂O₂	– перекись водорода
NO	– оксид азота

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие все большее количество исследователей склоняется к идее сохранения уникального генофонда Российской Федерации (РФ), выделяя как отдельную единицу этническую группу [Пирузян Л.А., Михайловский Е.М., 2009; Аврусин С.Л. и др., Агаджанян Н.А. и др., 2010; 2014; Степанов В.А., 2010; Манчук В.Т., Надточий Л.А., 2012; Агаджанян Н.А., Макарова И.И. 2014; Маркарян В.Р., 2015; Антипов В.В., Антипова С.И., 2016; Бойко Е.Р., 2017; Амоглонова Д.Д., 2018; Колесникова Л.И. и др., 2018].

Проводится изучение параметров метаболизма, а также особенностей течения заболеваний в различных этнических группах [Гомбоева Н.Г., 2012; Манчук В.Т., Надточий Л.А., 2012; Корчин В.И., 2016; Софронова С.И. и др., 2018; Мулерова Т.А. и др., 2019; Новикова Е.А., Баирова Т.А., 2019; Семенова Н.В. и др., 2019; Колесникова Л.И. и др., 2010-2019].

На протяжении двух последних десятилетий отмечается снижение качества здоровья коренных народностей РФ, в чем решающую роль может играть изменение исторически традиционного характера питания, социально-культурных условий жизни [Надточий Л.А. и др., 2015; Мулерова Т.А. и др., 2016; Бойко Е.Р., 2017; Цыганкова Д.П. и др., 2018; Толоконская В.П. и др., 2019]. При этом, вышеуказанные факторы оказывают негативное влияние на женское население различных возрастных групп, как определяющее состояние репродуктивного потенциала [Агаджанян Н.А., Макарова И.И. 2014]. Ранее также были показаны более низкие показатели адаптационных способностей представительниц женского населения к воздействию разнообразных природных влияний [Паренкова И.А., Коколина В.Ф., 2010; Новицкая В.П. и др., 2015; Колосова О.Н. и др., 2018].

Однако подобных исследований на территории Восточной Сибири не проводилось. Между тем, коренные этнические группы Восточной Сибири представляют особый интерес, так как их генетические особенности формировались в течение длительного времени в крайне разнообразных природных условиях. В их числе буряты – самая многочисленная народность Сибири, численностью более 620 тыс. человек, проживающие на территории Республики Бурятия, Иркутской области, Забайкальского края. Коренные народности Севера в Иркутской области представлены малочисленными этносами - тофаларами и эвенками [Рагулина М.В., 2014; Курдюков В.Н., 2017].

Общеизвестно, что длительное проживание в особых климатогеографических условиях вызывает переход физиологических процессов в организме на новый уровень [Казначеев В.П., 1980, 2005; Панин Л.Е., 1978,1983,1994,2010; Севостьянова Е.В., 2013; Хаснулин В.И., 2013; Дёмин Д.Б., 2015; Hallmark V. et al., 2018]. При этом только комплексные изменения в системе нейроэндокринной регуляции и параметрах метаболизма

способны обеспечить существование организма в экстремальных условиях среды [Колесникова Л.И. и др., 2010; Громова Г.Г., Бурмасова А.В., 2016; Pardo M., Nielsen R., 2018].

Доказано, что адаптация сопряжена с дополнительными энергозатратами, в структуре которых существенную роль играет усиление процессов окисления липидов как наиболее энергоемкого материала [Куликов В.Ю. и др., 1988; Козловская А.В. и др., 2016; Kagan V.E., 2018]. Ответ организма на постоянно меняющиеся условия внешней среды основан на его способности активировать мощные системы защиты с целью поддержания гомеостаза и энантиостаза. Специфика приспособления коренного населения формировалась в ряду многих поколений и представляет собой адаптивный оптимум, который адекватен среде обитания [Бойко Е.Р., 2017; Burtseva T.E. et al., 2018].

Но сведений о течении гормонально-метаболических процессов у представительниц основных этнических групп Восточной Сибири – тофаларов, эвенков и бурят в настоящее время недостаточно.

Широкое распространение получил термин «дизрегуляционная патология», выдвинутый Г.Н. Крыжановским [Крыжановский Г.Н., 2002, 2011]. Согласно теории автора, возникая в одной из интегративных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной), дизрегуляционная патология охватывает затем все другие системы и входящие в них органы, и, таким образом, становится полиорганной и полисистемной патологией, то есть болезнью регуляции [Крыжановский Г.Н., 2010].

Предрасположенность к дизрегуляционным нарушениям, как правило, проявляется на различных уровнях организма и выражается недостаточностью адаптационных и саногенетических механизмов. Существует три основных состояния нейроэндокринной регуляции: сбалансированное (норма); дизрегуляция, вызванная дефицитом детерминирующего фактора и дизрегуляция, вызванная избытком детерминирующего фактора. Ярким примером дизрегуляционных заболеваний являются болезни эндокринного генеза, в частности, сахарный диабет 1 типа и бесплодие с функциональной гиперпролактинемией.

Несмотря на значительные достижения в изучении патогенетических механизмов формирования данных патологических состояний в основных этносах Прибайкалья [Карлова Н.Г., 2005; Бардымова Т.П., 2007; Дедов И.И. и др., 2008; Ринчиндоржиева М.П., 2011; Лабыгина А.В. и др., 2013; Suturina L.V. et al., 2013; Даржаев З.Ю., 2017; Колесникова Л.И. и др., 2017; Семенова Н.В., 2018] до настоящего времени остаются не выявленными наиболее информативные биохимические маркеры этих дизрегуляционных нарушений, не определены функциональные взаимоотношения различных систем у представительниц женского населения различных этнических групп, которые в силу своих физиологических особенностей наиболее уязвимы при активации дизрегуляционных процессов.

Практически отсутствуют сведения об изменениях параметров клеточного метаболизма при заболеваниях эндокринного генеза, которые тесно ассоциированы с процессами формирования окислительного стресса в этническом аспекте. Недостаточная изученность этого вопроса препятствует разработке научно обоснованных углубленных методов диагностики, дифференцированных оздоровительных программ и лечебных мероприятий нозологических форм дисрегуляционного характера для различных этнических групп.

В представляемой Вашему вниманию монографии даны современные представления об адаптивных и дизадаптивных реакциях организма в физиологических условиях и при формировании дисрегуляционной патологии в этническом аспекте. Приведен сравнительный анализ изменений систем нейроэндокринной регуляции, липидного обмена, про- и антиоксидантного статуса в контрольных группах (практически здоровые) девушек подросткового возраста и женщин репродуктивного возраста, представительниц тофаларов, эвенков, бурят и девушек и женщин-европеоидов, проживающих рядом с исследуемыми этносами (тракуемый нами, как нормальный уровень регуляции). Определены наиболее информативные показатели, характеризующие различия метаболических реакций у представительниц различных этнических групп, на основании чего была построена концептуальная схема формирования процесса долговременной адаптации у коренных этносов. Отражена оценка биохимических параметров у пациенток-европеоидов и буряток с дисрегуляционной патологией эндокринного генеза – СД1 (дисрегуляция на фоне дефицита детерминирующего фактора) и бесплодием с функциональной гиперпролактинемией (дисрегуляция на фоне избытка детерминирующего фактора). Разработана концептуальная схема закономерностей изменений метаболических реакций у пациенток-европеоидов и бурят с дисрегуляционными состояниями эндокринного генеза при формировании окислительного стресса.

Надеемся, что данная работа вызовет интерес специалистов, занимающихся вопросами эволюционной физиологии и дисрегуляционными патологиями в этническом аспекте, а представленные в ней материалы, будут использованы в том числе, и в клинической практике.

Глава 1. АДАПТИВНЫЕ И ДИЗАДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ДИЗРЕГУЛЯЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ: ЭТНИЧЕСКИЙ АСПЕКТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общие представления о теории адаптационных процессов и дизрегуляционной патологии

Приобретают большую актуальность исследования патологических состояний с точки зрения механизмов адаптации-дизадаптации целостного организма к изменению факторов внешней и внутренней среды [Шолохов Л.Ф., 2004; Чазов Е.И., 2006; Агаджанян Н.А. и др., 2010; Агаджанян Н.А., Макарова И.И., 2014; Колесникова Л.И. и др., 2018; Долгих В.В. и др., 2013].

Если в общебиологическом плане проблема адаптации организма является относительно хорошо изученной, то конкретные ее механизмы, особенно у человека, до сих пор являются предметом изучения и дискуссий.

Изучение реакций и состояний организма в ответ на экстремальные воздействия были начаты еще в 19 веке. При этом, начало «эры общего адаптационного синдрома» положено в 30-х гг. в работах Г. Селье, который считал, что стресс-реакция развивается в ответ на действие разных по качеству, но сильных раздражителей и состоит из стадий – тревоги, резистентности и истощения [Селье Г., 1960]. Иные заключения были получены исследователями – Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакиной, М.А. Уколовой (1977), которые свидетельствовали о различии неспецифических реакций организма в зависимости от количественных характеристик действующих факторов [Гаркави Л.Х. и др., 1977]. Тем не менее, представления Г. Селье о процессе адаптации нашли свое продолжение в трудах большинства отечественных исследователей. Значительный интерес представляют работы Ф.З. Меерсона (1981), Ф.З. Меерсона, М.Г. Пшенниковой (1988) [Меерсон Ф.З., 1981; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988].

Основные положения концепции Ф.З. Меерсона состоят в том, что нарушение гомеостаза, вызванное каким-либо фактором среды, активирует системы, ответственные за механизмы индивидуальной адаптации. В результате возникают 2 цепи явлений: мобилизация функциональной системы, которая доминирует при адаптации к определенному фактору и совершенно неспецифическая, возникающая в результате действия любого раздражителя, стандартная активация стресс-реализующих систем

[Меерсон Ф.З., 1991]. В клетках доминирующей функциональной системы, специфически ответственной за адаптацию, происходит активация генетического аппарата; усиливается синтез нуклеиновых кислот и белков, образующих ключевые структуры клетки; формируется системный структурный след, который приводит к увеличению мощности системы, ответственной за адаптацию и делает возможным превращение срочной, но ненадежной адаптации в устойчивую долговременную.

Широкое распространение получил системно-функциональный подход, впервые разработанный П.К. Анохиным [Анохин П.К., 1975]. Этот подход принят большинством ученых в качестве основополагающего метода при рассмотрении механизмов адаптации и компенсации, поскольку он позволяет наиболее полно анализировать соотношение между внутренними и внешними связями системы, ее элементами и средой.

Согласно современным представлениям, адаптация включает в себя способность организма осуществлять нормальную жизнедеятельность, выполнять свои функции и поддерживать гомеостаз в условиях изменений факторов среды или действия патогенных факторов [Крыжановский Г.Н., 2002]. Адаптация требует затрат энергии и информации, в связи чем можно говорить о «цене» адаптации, которая определяется степенью перенапряжения регуляторных механизмов и величиной расходуемых функциональных резервов [Авцын А.П., 1985].

Экстремальные патогенные воздействия обуславливают дисрегуляцию адаптивных механизмов и возникновение патологических процессов [Крыжановский Г.Н., 2002]. Адаптивные реакции могут возникать не только вследствие воздействия факторов внешней среды, но и в условиях патологических изменений органов и тканей, что обуславливает хронизацию состояний.

В настоящее время в научном сообществе признана концепция о «дисрегуляционной патологии», выдвинутая Г.Н. Крыжановским. Согласно теории автора, дисрегуляционная патология – это патологическое состояние, возникающее вследствие нарушения регуляции деятельности живых систем [Крыжановский Г.Н., 2002]. При дисрегуляционной патологии нарушения регуляции деятельности органов и их функций являются или причиной дальнейшего развития данного процесса или возникновения новых патологических процессов.

Анализ изменений в плане дисрегуляции требует понимания их биологической значимости – являются они патогенетическими или саногенетическими [Чазов Е.И., 2006]. Одним из факторов развития дисрегуляционной патологии является нарушение реализации принципов доминанты и детерминанты, обеспечивающих формирование физиологических систем. В случае, если детерминанту составляют неконтролируемые структуры, она выходит из-под внутрисистемного и интегративного контроля и формирует не физиологическую, а патологическую систему, деятель-

ность которой имеет не адаптивное, а патогенное значение [Крыжановский Г.Н., 2002].

Возникая первоначально в одной из интегративных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной), дизрегуляционная патология может затем охватить и другие взаимосвязанные системы и входящие в них органы, и таким образом, стать полиорганной и полисистемной патологией [Крыжановский Г.Н., 2010,2011]. Одним из распространенных видов дизрегуляции является – нарушение отрицательных обратных связей, результатом чего является усиление или ослабление гормональных стимулов. Таким образом, четко обозначаются два основных типа дизрегуляции: дизрегуляция, вызванная дефицитом детерминирующего фактора и дизрегуляция, вызванная избытком детерминирующего фактора [Крыжановский Г.Н., 2002; Шолохов Л.Ф., 2004].

Ярким примером дизрегуляционных состояний являются болезни эндокринного генеза, в частности, сахарный диабет 1 типа и бесплодие с функциональной гиперпролактинемией.

1.2. Метаболические маркеры адаптивных и дизадаптивных реакций организма

1.2.1. Показатели системы нейроэндокринной регуляции, как компоненты адаптационных реакций и дизрегуляционных расстройств эндокринной системы

Исследования гормонов и механизмов их влияния считается одной из наиболее быстро прогрессирующих областей биологии [Дедов И.И. и др., 2013; Karamali M. et al., 2018; Iob E., Steptoe A., 2019].

В настоящее время к данному термину относят - секреты эндокринных желез, поступающие непосредственно в кровь и действующие дистантно – на отдаленные органы мишени [Capozzi A. et al., 2015] или специализированные межклеточные регуляторы рецепторного действия. К основным особенностям гормональных регуляций относят: целесообразность (полезность), обратимость действия (временность реакции на гормон), множественность регуляций (одинаковый конечный эффект групп гормонов), дуализм регуляций, плейотропность (многообразие) влияния, наличие обратных связей [Cooper D.S., Duntas L.H., 2019].

Обратные связи – это передача управляющему механизму информации о работе управляемого элемента, часто подразделяются на положительные (необходимы при быстром включении системы – норадреналин и кортиколиберин, эстрадиол и система гонадолиберин-ЛГ) и отрицательные. Последние более распространены и важны для организма. Для всех систем либерин-тропин-периферический гормон характерно ингибирование последним (йодтиронином, глюкокортикоидом, тестостероном, эстрадиолом) данной системы на уровне гипоталамуса и гипофиза (внутрисистем-

ные связи) или вызванным гормональным сдвигом (межсистемные связи) [Дедов И.И. и др., 2013].

Так, тиреотропный гормон (ТТГ) передней доли гипофиза усиливает продукцию клетками щитовидной железы тиреоидных гормонов (тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3)), а повышение последних в крови тормозит секрецию гипофизарного ТТГ [Cooper D.S., Duntas L.H., 2019]. Аналогичная отрицательная обратная связь существует между уровнем глюкозы и секрецией инсулина β -клетками. Существует опосредованная обратная связь – тиреоидные гормоны тормозят секрецию ТТГ, не только действуя на аденогипофиз, но и ингибируя продукцию гипоталамического тиротропин-рилизинг гормона [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2013].

Важным в регуляции функции репродуктивной системы является существование принципа отрицательной обратной связи между различными уровнями гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, то есть при снижении концентрации периферических гормонов (эстрадиола) усиливается синтез и выделение рилизинг-гормонов в гипоталамусе и гонадотропных гормонов в гипофизе [Судаков К.В., 2011].

Особенностью регуляции функции репродуктивной системы у женщин является наличие еще и положительной обратной связи: когда в ответ на значительное повышение уровня эстрадиола в преовуляторном фолликуле увеличивается выработка ЛГ и ФСГ [Allen J.J., 2016]. Эффект эстрогенов носит двухфазный характер: первоначально они снижают чувствительность гонадотрофов гипофиза к стимулирующему действию рилизинг-гормона, затем повышают ее, прогестерон потенцирует механизм влияния эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную область [Chan C.C.W., 2016].

Многочисленными исследованиями установлено, что в механизмах адаптации организма к различным климатогеографическим факторам ключевую роль занимают процессы мобилизации и совершенствования целого комплекса специфических и неспецифических ответных реакций со стороны эндокринной системы [Бичкаева Ф.А. и др., 2016; Громова Г.Г., Бурмасова А.В., 2016; Hackney A. C., Lane A. R., 2015]. Основу общего адаптационного синдрома, как известно, составляет значительное возбуждение высших вегетативных центров и, как следствие, адренергической и гипофизарно-адреналовой систем, в результате чего реализуется эффект высоких концентраций катехоламинов и глюкокортикоидов [Бодров В.И., 2019]. Происходит мобилизация энергетических и структурных ресурсов организма: катехоламины увеличивают минутный объем крови сердца, мобилизуют гликогенный резерв печени и гипергликемию, липолиз, приток кислорода и субстратов окисления к тканям; глюкокортикоиды активируют процессы глюконеогенеза и трансаминирования, и, тем самым преобразование аминокислот в глюкозу – структурного резерва организма в энергетический, повышается теплопродукция [Бичкаева Ф.А. и др., 2016; Berger I. et al., 2019].

При долговременной адаптации к экстремальным условиям среды меняются также взаимоотношения глюкокортикоидов с другими гормонами, участвующими в поддержании энергетического обмена в организме, например, с инсулином [Russell M.A., Leete P., 2019]. Происходит снижение содержания инсулина, который выступает в качестве контргормона по отношению к глюкокортикоидам, развивается так называемый «диабет напряжения». Инсулин, являясь важнейшим регулятором межклеточного обмена, также прямо или косвенно оказывает влияние на энергетические процессы в организме, обеспечивая адаптацию [Агаджанян Н.А., 1980, 2004]. Гормональные перестройки, лежащие в его основе, способствуют переключению энергетического обмена с углеводного на липидный, а основным источником углеводов становятся процессы глюконеогенеза [Панин Л.Е., 2010].

Несмотря на ведущее значение катехоламинов и глюкокортикоидов в процессах формирования стрессовой реакции, в механизме общей адаптации могут участвовать и другие гормональные звенья. Широко известно о важной роли гипофизарно-тиреоидной системы в процессах адаптации организма к изменяющимся условиям среды, когда возникает потребность в усилении реакций основного обмена [Куликов В.Ю. и др., 1988; Поскотина Л.В. и др., 2009]. Высокие концентрации трийодтиронина обеспечивают основной тканевый эффект тиреоидных гормонов; тироксин может выполнять функции, имеющие общее приспособительное значение к постоянно действующим экстремальным факторам внешней среды путем непосредственного влияния на перенос электронов в дыхательной цепи, а также включение механизмов теплопродукции. Довольно значительную роль в механизме общей адаптации имеет также гормон, секретлируемый лактотрофами аденогипофиза – пролактин, что, вероятно, обусловлено стимулирующим влиянием тиреотропина [Bernard V. et al., 2019]. Существенный вклад в процесс долговременной адаптации также вносят половые гормоны.

Вероятно, что в сложно организованной системе возможны многочисленные «сбои», приводящие к нарушению регуляции и возникновению дизрегуляторной патологии. Источником данного явления может быть усиление или ослабление гормональных стимулов. В настоящее время выделяют несколько основных причин изменений гормональных влияний: отсутствие гормонального сигнала (при отсутствии эндокринной железы, дефиците ферментов синтеза гормона, генетическом дефекте), отсутствие взаимодействия гормона с рецепторами (гормон связывается специфическими белками или имеется дефицит рецепторов), отсутствие какого-либо звена пострецепторного внутриклеточного пути передачи гормонального сигнала (разрушение вторичных посредников), отсутствие активации гормона (при дефиците периферических ферментов), нарушение механизмов инактивации гормонов, нарушение обратных связей, аутоиммунные заболевания, опухолевые процессы и т.д. [Крыжановский Г.Н. и др., 2010].

К числу дисрегуляционных заболеваний относят ряд патологических состояний эндокринного генеза, в частности, сахарный диабет 1 типа (отсутствие регуляции инсулина) и бесплодие с гиперпролактинемией (усиление влияния пролактина).

Сахарный диабет – заболевание, возникающее вследствие абсолютного или относительного дефицита инсулина [Petersmann A. et al., 2018; Bernard V. et al., 2019]. Согласно классификации ВОЗ, сахарный диабет классифицируют на две основные формы: сахарный диабет 1 типа (СД1) и сахарный диабет 2 типа (СД2).

В настоящее время СД1 относят к классическим аутоиммунным заболеваниям, в основе которого лежат как генетические факторы, так и факторы внешней среды [Дедов И.И. и др., 2013]. Аутоиммунное разрушение β -клеток поджелудочной железы при СД1 опосредовано генами главного комплекса гистосовместимости HLA, локализованном на коротком плече 6-й хромосомы [Кураева Т.Л. и др., 2011; DiMeglio L.A., 2018]. В результате полигенного наследования детерминируется предрасположенность β -клеток поджелудочной железы к повреждению.

Доказано участие вирусов (вирус Коксаки, краснуха, паротит, химические агенты, токсины) в патогенезе СД1, что проявляется в виде его острого цитолитического воздействия на β -клетку или персистенцией вируса, вызывающей инсулит (лимфатическая инфильтрация β -клеток), который является морфологическим отражением аутоиммунных процессов [Wu Y.L. et al., 2013; Taylor K.W., 2013; Zuckerman A.J., Path F.R.C., 2013].

Достигнуты значительные успехи в понимании каскада биохимических процессов деструкции β -клеток [Дедов И.И., 2010; Cito M. et al., 2018]. Особая роль отводится провоспалительным цитокинам (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α , γ -интерферон и некоторые другие), оксиду азота, выделяемым иммунокомпетентными клетками, а также системе Fas-Fas L, избыточному образованию свободных радикалов, некоторым простагландинам и другим медиаторам [Eizirik D.L. et al., 2009].

Лимфоцитарный инсулит приводит к деструкции β -клеток, гибели большей их части (80%) и манифестации заболевания, что сопровождается образованием специфических аутоантител. В сроки от 1 до 6 месяцев от манифестации СД1 отмечается преходящее снижение потребности в инсулине (период ремиссии), связанное с улучшением функции оставшихся β -клеток [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2013]. Полная гибель β -клеток происходит в среднем за 3 года и характеризуется отсутствием аутоиммунитета и способности синтезировать С-пептид и инсулин [Стуег Р. Е., 2010].

При СД1, характеризующимся недостаточностью инсулина имеет место нарушение углеводного обмена в виде снижения окисления глюкозы. Так, в частности, снижается ее поступление в инсулинзависимые ткани (скелетные мышцы, сердце и жировую ткань), что сопровождается нарушением окислительного фосфорилирования и образования

глюкозо-6-фосфата [Koran C. et al., 2018]. В результате снижается гликолитическое окисление глюкозы, нарушается цикл Кребса и пентозный цикл, что влечет за собой энергетический голод, который вызывает общую слабость и булимию у больных. Одним из последствий этого является дефицит энергии. Была установлена низкая активность сукцинатдегидрогеназы, как основного маркера интенсивности дыхательной активности митохондрий, причем наиболее значительные нарушения выявлены у больных с длительностью СД1 более 5 лет [Алимова И.Л. и др., 2012]. Эти изменения сопровождаются торможением синтеза гликогена и активацией гликогенолиза и ряда контринсулярных гормонов, которые приводят к развитию гипергликемии. В патогенезе гипергликемии, помимо сниженной утилизации глюкозы принимает участие и глюконеогенез, чрезмерная стимуляция которого происходит под действием глюкагона и глюкокортикоидов [Swe M.T., 2018].

Также в условиях дефицита инсулина происходит нарушение регуляции липидного обмена в виде повышения содержания свободных жирных кислот в крови и печени, усиления синтеза триацилглицеролов, холестерина, β -гидроксимасляной и ацетоуксусной кислот, ацетона [Asmat U., 2016]. Усиленный распад жировой ткани и мышечных белков сопровождается потерей массы тела. Избыток глюкагона при СД1 усиливает окисление свободных жирных кислот путем снижения содержания малонил-КоА, а в этих условиях ускоряется кетогенез. Образующиеся в печени кетоновые тела (ацетоацетат и β -гидроксibuтират) могут утилизироваться тканями мозга, а их избыток выделяется с мочой и выдыхается легкими, появляется запах ацетона изо рта [Petersmann A. et al., 2018].

Отмечается также подавление окисления лактата. Традиционно лактат рассматривают как показатель наличия и степени циркуляторной, а при ее продолжении – биоэнергетической гипоксии [Kobayashi R., 2019], в связи с чем нельзя исключить его роль как типичного метаболического маркера при СД1, поскольку дизрегуляция системного кровотока и микроциркуляторного русла являются одним из облигатных компонентов этой патологии.

При СД1 типа в условиях дефицита энергии, получаемой при «сгорании» углеводов, ускоряется распад белков. Глюкогенные аминокислоты более интенсивно превращаются в глюкозу, вследствие этого выводятся большие количества мочевины, нарушается азотистый баланс в организме, что играет определенную роль в задержке роста при длительном дефиците инсулина. Гликированным может оказаться до 20% гемоглобина, в результате чего ухудшается транспортировка кислорода к тканям, лактат-ацидоз усугубляет кетоацидоз. При полном развитии диабетического кетоацидоза дегидратируются все межклеточные пространства и развивается абсолютная недостаточность воды, натрия, калия, магния, хлоридов и гидрокарбоната натрия. Накопление β -гидроксимасляной кислоты постепенно увеличивает ее токсическое действие на мозг. В последствии развивается

шок, который, при отсутствии своевременной терапии может привести к смерти больного [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2013; DiMeglio L.A., 2018].

Клинические симптомы микрососудистых осложнений со стороны почек, глаз, нервной системы редко появляются до периода полового созревания, однако субклинические изменения уже могут быть зарегистрированы в это время, при этом, наступление пубертата ускоряет развитие микрососудистых осложнений [Hagger V. et al., 2016]. К острым осложнениям диабета относится развитие коматозных состояний: кетоацидотическая и гипергликемическая комы. К поздним осложнениям: поражения глаз, почек, нервов – ретинопатия, нефропатия, нейропатия [Dabelea D. et al., 2017]. Считают, что основным патогенетическим фактором развития осложнений является хроническая гипергликемия и сопутствующие ей метаболические нарушения (гликирование белков, активизация полиолового пути метаболизма глюкозы и т.д.).

Если сахарный диабет 1 типа является преимущественно примером выпадения (дефицита) регуляторных эффектов гормона (инсулина), то бесплодие, обусловленное гиперпролактинемией, напротив, характеризуется избыточной продукцией пролактина гипофизом и, соответственно, усилением его влияния.

Увеличение содержания пролактина (ПРЛ) является важным биохимическим маркером неблагополучия гипоталамо-гипофизарной системы [Sonigo C. et al., 2013]. Регуляция секреции ПРЛ находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют нейромедиаторы, биологически активные пептиды и гормоны периферических эндокринных желез [Allensworth-James M.L. et al., 2018]. Выработка ПРЛ аденогипофизом ингибируется дофамином, содержащимся в нейронах гипоталамуса. Дофамин поступает в гипофиз через систему портальных сосудов, где связывается с дофаминовыми D_2 -рецепторами лактотрофов, что приводит к уменьшению синтеза и секреции ПРЛ [Ben-Jonathan N., Hugo E., 2017]. К числу ПРЛ-ингибирующих факторов относят также γ -аминомасляную кислоту, гастрин, соматостатин, гонадотропинсвязывающий белок [Binart N., 2019]. ПРЛ-тропный гормон, широкого спектра действия. Кроме того, ПРЛ способен оказывать влияние на гипоталамический контроль собственной продукции (короткая петля обратной связи, ауторегуляция) [Дедов И.И. и др., 2013].

Насчитывается более 300 мишеней данного гормона, но больше всего рецепторов содержится в молочной железе и матке [Binart N. et al., 2019]. Характер секреции ПРЛ зависит от фаз менструального цикла и времени суток. Действие ПРЛ отличается многообразием: способствует росту и развитию молочных желез, синтезу прогестерона желтым телом, созреванию фолликула в яичниках, стимулирует рост, определяет поведенческие реакции, обладает метаболическими эффектами (обмен углеводов, водно-солевой баланс и др.), является иммуномодулятором и т.д. [Ben-Jonathan N., Hugo E., 2015].

Различные нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе могут приводить к развитию синдрома гиперпролактинемии (ГПРЛ). К причинам ГПРЛ относят: нейротрансмиттерные расстройства на уровне гипоталамуса (снижение секреции дофамина, блокада D₂-рецепторов лактотрофов лекарственными препаратами); функциональное повышение гипоталамических факторов, стимулирующих выработку ПРЛ; гиперплазия лактотрофов передней доли гипофиза, пролактинома; механическое сдавливание ножки гипофиза, препятствующее транспорту дофамина [Salehi F. et al., 2011].

Выделяют физиологическую, фармакологическую и патологическую гиперпролактинемия. Она может быть первичной (вследствие поражения гипоталамо-гипофизарной системы) или вторичной (на фоне заболеваний других органов [Bernard V. et al., 2019]. Отдельно выделяют функциональную, или идиопатическую ГПРЛ, когда причины увеличения уровня ПРЛ не ясны и при этом исключены все остальные причины.

В структуре эндокринного бесплодия **функциональная гиперпролактинемия** занимает ведущее место и составляет 19–40% [Levine S., Muneuyirci-Delale O., 2018]. Вариабельность показателей зависит, в том числе от точности диагностики существующих методов исследования. К основным клиническим симптомам функциональной ГПРЛ относят: нарушение менструального цикла по типу олигоменореи (62%) на фоне ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы, галакторея (30–78%), уровень ПРЛ до 3000 мЕД/л, а нарушение его секреции носит транзиторный характер [Bernard V. et al., 2019].

Поломка репродуктивной функции на фоне ГПРЛ может происходить на различных уровнях: нарушение ритма выделения гонадотропин-рилизинг гормона, что снижает уровень ЛГ и ФСГ; торможение гонадотропинзависимого синтеза стероидов яичниками; снижение чувствительности яичников к экзогенным гонадотропинам и секреции прогестерона желтым телом; повышение активности β-клеток и возникновение инсулинорезистентности; повышение уровня тестостерона и синтеза андрогенов в надпочечниках [Аталян А.В. и др., 2008; Sonigo C. et al., 2013; İlhan M., Turgut S., 2017].

Патологические изменения, возникающие на любом уровне гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, а также нарушение деятельности других эндокринных желез приводят к ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы, в основном это пациентки с олигоменореей или сохраненным ритмом менструаций [Majumdar A., Mangal N.S., 2015].

При ГПРЛ возможно также увеличение концентраций других гормонов. Показано, что повышенный уровень ПРЛ не является единственной причиной нарушения репродуктивной функции у данного контингента больных. Считается, что в 18,2% случаев ГПРЛ ответственна за развитие синдрома поликистозных яичников [İlhan M., Turgut S., 2017]. Частота сочетанной патологии при функциональной гиперпролактинемии, особенно у пациен-

ток с транзиторным повышением ПРЛ и регулярным ритмом менструаций, составляет практически 95%.

1.2.2. Система «перекисное окисление – антиоксидантная защита» как типовой процесс адаптации и дезинтеграции клеточных структур в условиях дисрегуляционной патологии эндокринного генеза

Полученные в последние годы данные позволяют уяснить роль процессов свободнорадикального окисления в развитии адаптационных процессов. Различные факторы окружающей среды приводят к одному и тому же метаболическому сдвигу: образованию повышенного количества активных форм кислорода (АФК), оксида азота либо других свободных радикалов [Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972; Владимиров Ю.А., 2002, 2017; Sies H., 2015; Sies H. et al., 2017]. Этим метаболитам принадлежит ведущая медиаторная роль в адаптивной локальной и системной регуляции метаболизма аутокринными и паракринными механизмами [Мартусевич А.К., Карузин К.А., 2015].

Доказано, что 95–98% потребляемого организмом кислорода расходуется на выработку энергии и окислительный катаболизм субстратов [Меньщикова Е.Б. и др., 2017]. Помимо четырехэлектронного восстановления молекулы кислорода до воды, на компонентах дыхательной цепи митохондрий происходит также неполное – одно, двух или трехэлектронное восстановление с образованием АФК: свободного супероксидного анион-радикала – O_2^- , перекиси водорода – H_2O_2 и гидроксильного радикала – OH [Halliwell B., Gutteridge J.M., 2015; Sies H. et al., 2017].

В биологических системах можно выделить радикалы двух типов: одни образуются в качестве нормальных продуктов обмена веществ (выделение супероксида путем активации фагоцитами и оксида азота эндотелиальными клетками), другие возникают при измененных условиях среды (свободные радикалы воды и органических молекул, которые синтезируются при действии ультрафиолета, ионизирующего излучения, токсических веществ, заболеваниях) [Halliwell B., 2012; Halliwell B., Gutteridge J.M., 2015]. Супероксидный анион-радикал, образуется в результате присоединения одного электрона к молекуле кислорода, среди его мишеней небольшие органические соединения – катехоламины, низкомолекулярные тиолы, аскорбат и т.д. [Sies H., 2015]. В кислой среде он способен образовывать гидроксильный радикал – HO , являющийся более сильным окислителем [Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В., 2007; Phaniendra A. et al., 2015; Sies H., 2017].

В норме супероксид вступает в целый ряд реакций, основными из которых считаются три: под действием супероксиддисмутазы (СОД) превращается в пероксид водорода – H_2O_2 , который участвует в синтезе гипохлорита (ClO^-) или разлагается нерадикальным способом под действием других защитных ферментов – пероксидаз (каталазы, глутатионпероксидазы) [Nimse S.B., Pal D., 2015; Меньщикова Е.Б. и др., 2017]. Наибольшее количе-

ство свободных радикалов образуется в тех биологических системах, интенсивность обменных процессов в которых высока. В организме человека постоянно протекают свободнорадикальные процессы аутоокисления органических молекул, причем их интенсивность наиболее высока в липидах, в большей степени, в фосфолипидах [Halliwell B., Gutteridge J.M., 2015].

Наличие многих ненасыщенных соединений в фосфолипидах способствует их легкому окислению. Биологическая значимость данного процесса особенно высока в связи с тем, что липидные компоненты мембран пространственно ограничивают структуры различных клеточных органелл, внутри которых функционирует большинство известных ферментов [Gaschler M. M., Stockwell B. R., 2017].

В основе перекисного окисления липидов (ПОЛ) лежат цепные радикальные процессы с вырожденным разветвлением между кислородом и ненасыщенными соединениями, а само аутоокисление липидов начинается с образования СР как первоначального акта [Phaniendra A. et al., 2015; Sies H., 2015; Kagan V.E., 2018]. Как, правило, первичным промежуточным продуктом ПОЛ, начинающим цепь превращений, является перекисный радикал, который взаимодействует с неокисленными молекулами ЖК, результатом чего становится образование липидной гидроперекиси [Nimse S.B., Pal D., 2015; Poprac P. et al., 2017]. Липоперекиси – неустойчивые вещества, легко подвергающиеся превращениям с образованием целого ряда более устойчивых продуктов: альдегидов, кетонов, спиртов и т.д. [Sies H. et al., 2017]. Не вызывает сомнений, что активация ПОЛ в мембранах ЭПР, митохондриях, лизосомах играет определяющую роль в функционировании нормальных физиологических систем клетки [Ramana K. V. et al., 2017].

С процессом перекисного окисления НЖК мембранных фосфолипидов тесно связаны процессы клеточного деления, окислительного фосфорилирования, обновления мембран, биосинтеза некоторых биологически активных веществ, например, простагландинов и стероидов; реализации микробицидной функции крови; метаболизации разнообразных ксенобиотиков печени и др. [Acworth I.N. et al., 2017; Gaschler M.M., Stockwell B.R., 2017; Kagan V.E., 2018]. В молекулах гидроперекисей линолевой, линоленовой и других НЖК появляются сопряженные, то есть находящиеся у двух рядом расположенных атомов углерода, двойные связи – диеновые конъюгаты. Молекулы с двумя сопряженными двойными связями (ДК) могут быть обнаружены спектрофотометрически с λ_{233} нм и служат чувствительным тестом на обнаружение гидроперекисей ПНЖК [Волчегорский И.А. и др. 1989; Меньщикова Е.Б., Зенков К.К., 2017; Ramana K.V. et al., 2017]. Поскольку ДК появляются на стадии образования СР, то увеличение их количества говорит об ускорении их возникновения. Первичные продукты ПОЛ в норме участвуют в регулировании проницаемости мембран, скорости роста организмов и пролиферации клеток [Меньщикова Е.Б. и др., 2006].

Вторичные продукты – эпоксиды и карбонильные соединения [Yoshida Y. et al., 2015]. Образование диеновых кетонов обусловлено реакцией дегидрирования гидроперекисей, количество диеновых кетонов можно зарегистрировать при $\lambda 273$ нм [Волчегорский И.А. и др. 1989].

Конечными продуктами являются ТБК-активные продукты (малоновый диальдегид) и продукты поликонденсации – полимеризации липидов [Дубинина Е.Е., Дадали В.А., 2010; Guéraud F. et al., 2010; Sies H., 2015; Tsikas D., 2017]. В итоге последнего процесса образуются флуоресцирующие шиффовы основания, а также пигменты (липофусцин) [Yoshida Y. et al., 2015].

При развитии патологии возможно накопление перекисей, что чревато серьезными нарушениями биомембран [Phaniendra A. et al., 2015]. Патологические отклонения могут вызвать изменения нормальной интенсивности ПОЛ, как его активацию, так и торможение [Poprac P. et al., 2017]. Сформулирована гипотеза, согласно которой, в основе нарушений барьерных свойств мембран лежат: ПОЛ мембран, их гидролиз эндогенной фосфолипазой A_2 , механическое растяжение мембраны и адсорбция на липидном бислое поликатионов, таких как многие полипептиды и белки [Владимиров Ю.А., 2002].

Важно отметить еще одну роль СРО, как сигнальной системы [Winterbourn C.S., 2015; Forman H.J., 2016]. Установлено, что процессы СРО участвуют в ключевых регуляторных механизмах живой клетки, в частности, на начальных этапах внутриклеточной редокс-сигналикации, которая является многокомпонентной системой передачи внешнего сигнала к клеточному ядру с последующей активацией трансляции и синтезом белков [Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В., 2007; Mailloux R.J., Treberg J.R., 2016; Sies H. et al., 2017].

Интенсивность АФК-процессов при всем разнообразии физиологических реакций регулируется многокомпонентной системой антиоксидантной защиты (АОЗ) [Nimse S.B., Pal D., 2015; Chow C.K., 2019]. Различные ступени каскада антиоксидантного механизма клетки имеют определенную специализацию. Так, образование O_2 может быть предотвращено акцепторами электронов, конкурирующих с O_2 (витамин Е в хиноидной форме, витамин K_3 и т.д.). Последовательное воздействие двух координированных между собой ферментных систем супероксиддисмутазы и каталазы ингибирует образование гидроксильных радикалов. Вследствие высокой скорости взаимодействия гидроксильных радикалов с НЖК, эти две системы играют центральную роль на стадии иницирования ПОЛ [Kagan V.E., 2018; Chow C.K., 2019].

Несмотря на мощность этих систем, надежность АОЗ в целом предусматривает наличие ингибиторов, специализированных для ограничения последующих стадий ПОЛ: «ловушки гидроксильных и перекисных радикалов» (алифатические спирты, α -токоферол, стероидные гормоны, витамин С, убихиноны) [Pavez C. et al., 2012]. Заключительным этапом процесса

ПОЛ служат реакции, катализируемые глутатионпероксидазой (ГПО), превращающей гидроперекиси фосфолипидов в оксипроизводные; последние подвергаются атаке фосфолипазой A_2 , в результате высвобождаются оксикислоты [Меньщикова Е.Б. и др., 2017]. Однако, при недостаточной активности ГПО или при наличии ионов переменной валентности из гидроперекиси образуются новые СР. В предотвращении их образования активно участвуют хелатирующие соединения (ферритин – в клетках, трансферрин и церулоплазмин – в плазме, карнозин в мышцах) [Halliwell B., 2012; Rydén L., 2018].

Вследствие того, что условия, необходимые для ПОЛ постоянно имеются в клетке, то дефект в одном из звеньев системы АОЗ может привести к активации ПОЛ. Особое значение имеют те антиоксиданты, которые являются эссенциальными, то есть жизненно важными для клеток [Dringen R., 2015].

В первую очередь это белковые внутриклеточные компоненты – ферменты АОЗ (СОД и каталаза, глутатионзависимые пероксидазы, трансферазы) [Nimse S.B., Pal D., 2015; Chow C.K., 2019].

Функция СОД заключается в инактивации супероксидного радикала, данный фермент имеет три изоформы – цитозольную – Cu, Zn-СОД, митохондриальную – Mn-СОД и внеклеточную экстрацеллюлярную (Э-СОД) [McCord J.M., 2016]. Особенностью функционирования СОД является то обстоятельство, что в присутствии избыточного количества H_2O_2 она может образовывать высокорекреационноспособный гидроксильный радикал, который атакует белковую молекулу СОД, приводя к ее фрагментации и потере активности [Wang Y. et al., 2018].

Жизненно важное значение имеют механизмы поддержания нормального уровня H_2O_2 в крови. Основную роль в этом играют ферменты, избирательно разрушающие ее молекулы – каталаза и ГПО [Меньщикова Е.Б. и др., 2017]. Содержание каталазы особенно велико в эритроцитах, а одна ее молекула за секунду может восстановить до 44000 молекул H_2O_2 [Lawson M. et al., 2017]. Сродство к H_2O_2 тем не менее выше у ГПО, вследствие чего она работает даже при очень низких ее концентрациях. В условиях сильно выраженного окислительного стресса ключевая роль принадлежит каталазе. ГПО локализована в цитозоле и матриксе митохондрий. ГПО способна восстанавливать гидроперекиси жирных кислот, а также перекиси белкового или нуклеинового происхождения [Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009, 2010; Dringen R., 2015].

В клетках млекопитающих также присутствует семейство многофункциональных белков – глутатионтрансфераз (ГТ), основной функцией которых является защита клеток от ксенобиотиков и продуктов ПОЛ посредством их восстановления [Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009]. Кроме того, ГТ конъюгируют с GSH токсичные продукты ПОЛ, тем самым способствуя их выведению из организма [Steglich M. et al., 2019]. Для работы глутатионзависимых ферментов необходим восстановленный глутати-

он, который синтезируется преимущественно в печени глутатионсинтетазой или восстанавливается в реакции с глутатионредуктазой [Зенков Н.К. и др., 2001]. Глутатион, являясь субстратом для глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы, выступает донором атомов водорода для перекиси водорода и липидных перекисей, поддерживает в восстановленном состоянии SH-группы мембранных белков, способствуя сохранению целостности мембраны, нормальному осуществлению транспорта [Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2010]. В клетках присутствует как в восстановленной (GSH), так и в окисленной (GSSG) формах. Если GSSG тормозит действие многих ферментов обмена гликогена, гликолиза, синтеза холестерина, активирует ферменты глюконеогенеза, пентозного цикла и т.д., то GSH обычно противостоит этим эффектам [Berndt C., Lillig C.H., 2017]. Помимо основной функции, глутатион может выполнять коферментные функции, участвовать в обмене эйкозаноидов, выступать в качестве резерва цистеина, влиять на биосинтез нуклеиновых кислот и белка, защищать от ксенобиотиков, повышать резистентность клеток к вредным воздействиям [Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., 2012; Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009; Zhang H., Forman H.J., 2012; Mak T.W. et al., 2017].

Важным антиоксидантом является церулоплазмин – медьсодержащий белок, осуществляющий «гашение» свободных радикалов, которые образуются в макрофагах и лейкоцитах при фагоцитозе и развитии ПОЛ в очаге воспаления [Lawson M. et al., 2017]. Анализ данных литературы показывает, что развитие стресса независимо от его природы приводит к ухудшению антиоксидантного статуса организма вследствие дефицита низкомолекулярных антиоксидантов [Коденцова В.М. и др., 2013, 2018].

Витамин Е (α -токоферол) – является соединением фенольного типа. Существует восемь разновидностей токоферола, но наиболее активен α -токоферол. Противоокислительная роль α -токоферола проявляется на всех уровнях от субклеточного до организменного [Huyut Z. Et al., 2017]. На сегодняшний момент показано, что механизм действия α -токоферола включает в себя передачу атома водорода с молекулы токоферола на пероксильный радикал с образованием гидроперекиси [Меньщикова Е.Б. и др., 2017]. Одновременно, данный жирорастворимый антиоксидант реагирует с перекисными радикалами основных жирных кислот биомембран, синглетным кислородом, ингибирует радикалы аминокислот, защищает клетки и ткани от повреждений, вызванных NO-радикалами, предупреждает атерогенные изменения ЛПНП [Mathur P. et al., 2015; Stocker R., 2016]. При выполнении антиоксидантной функции α -токоферол окисляется и восстановление токоферильного радикала происходит за счет ретинола и аскорбата [Nimse S.B., Pal D., 2015].

Витамин А – жирорастворимый фенольный антиоксидант, присутствует в крови в виде 3-х форм (ретинол, ретиналь, ретиноевая кислота). Полиеновая структура витамина А, построенная из метилбутадиеновых мо-

номеров, обеспечивает антиоксидантную активность, благодаря наличию системы сопряженных двойных связей между атомами углерода в цепи. Из нескольких предшественников ретинола наибольшей антиоксидантной активностью обладает β -каротин [Bowen H.T., Omaye S., 2017]. β -каротин расходуется при обезвреживании окисленных ЛПНП, реагирует с синглетным кислородом, пероксидными радикалами, тем самым, обеспечивая защиту мембран, биотрансформацию ксенобиотиков и т.д. [Gelain D.P. et al., 2012]. В больших дозах может оказывать прооксидантный, токсический и тератогенный эффекты [Bowen H.T., Omaye S., 2017].

Аскорбат (витамин С) – важный антиоксидант в клетках человека, модулирующий сигнальные пути с участием АФК, как при нормальных физиологических условиях, так и при клеточной дисфункции [Коденцова В.М. и др., 2013]. Как важный компонент биологической антиоксидантной системы витамин С взаимосвязан с глутатионом и α -токоферолом, принимает активное участие в микросомальном окислении ксенобиотиков, стимулирует активность цитохромного звена, процессы гидроксирования [Зенков Н.К. и др., 2001].

В последние годы пристальное внимание уделяется изучению миелопероксидазы, которая является не только самой эффективной из всех бактерицидных систем фагоцитов, но и нейтрализует повреждающее действие НОСl, НОBr и других оксидантов в отношении собственных клеток организма [Вахрушева Т.В. и др., 2018].

В организме имеется определенное сбалансированное соотношение про- и антиоксидантов, колебания которого не выходят за рамки свойственного данному организму физиологического коридора [Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В., 2007; Трегубова И.А. и др., 2012]. Известно, что повышенная интенсивность ПОЛ, в том числе, в результате нейрогуморальных сдвигов, во многих случаях является либо следствием, либо причиной тех или иных патологических изменений в клетках и тканях организма [Колесникова Л.И., 1993; Меерсон Ф.З., 1981; Сутурина Л.В., Колесникова Л.И., 2001; Меньщикова Е.Б., Зенков К.К., 2017].

Нарушение стабильности механизмов АОЗ, истощение и срыв ее различных звеньев во многом определяют характер и интенсивность развития того или иного патологического процесса [Montezano A.C. et al., 2015; Sies H. et al., 2017]. Окислительный стресс является одним из патогенетических звеньев различных заболеваний эндокринного генеза, в том числе: гипоталамического синдрома [Данусевич И.Н., 2000; Даржаев З.Ю., 2000; Сутурина Л.В., Колесникова Л.И., 2001; Курашова Н.А., 2005], дисгормональной мастопатии [Гребенкина Л.А., 2007], сахарном диабете 1 и 2 типов [Даренская М.А., 2005; Бардымова Т.П., 2007; Гнусина С.В., 2007; Савченко А.А., 2012; Власенко Н.Ю. и др., 2017; Меньщикова Е.Б., Зенков К.К., 2017], эндокринном бесплодии [Корнакова Н.В., 2008; Лабыгина А.В., 2010; Колесникова Л.И. и др., 2011] и т.д.

Результаты ряда экспериментальных [Ланкин В.З. и др., 2012; She-weita S.A. et al., 2016] и клинических исследований свидетельствуют об активации свободнорадикальных процессов на разных стадиях и при разных вариантах течения сахарного диабета даже при отсутствии субклинических осложнений [Asmat U. et al., 2015]. В 2005 г. M. Brownlee было сформулировано положение об определяющей роли окислительного стресса в развитии сахарного диабета в виде гипотезы об унифицирующем механизме, согласно которой дисфункция митохондрий и гиперпродукция ими супероксидных радикалов представляет основной механизм повреждения тканей [Brownlee M., 2005]. Установлено, что в образовании свободных радикалов при СД участвуют шесть путей метаболизма глюкозы, в том числе происходит активация аутоокисления глюкозы и ее интермедиатов (глюкозо-6-фосфата и фруктозо-6-фосфата), в результате чего образуются реактивные дикарбонильные сахара – метилглиоксаль и 3-дезоксиглюкозон, запускающие процесс неферментативного гликирования белков с образованием АФК [Asmat U. et al., 2016], в результате чего развивается апоптоз [van Eupen M.G.A. et al., 2013]. Избыток свободных радикалов приводит как к перенапряжению и сбою в работе отдельных звеньев системы АОЗ, так и к ослаблению ее в целом. Отмечается гликозилирование самих антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы, с потерей их антигенных свойств и инактивацией [Aljabri K.S., Bokhari S.A., 2013].

Кроме того, ишемия, гипоксия тканей, наблюдаемая при сахарном диабете, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию СР в различных органах и тканях [Asmat U. et al., 2016]. Выдвинута гипотеза о том, что локальное развитие окислительного стресса в области самой поджелудочной железы вызывает снижение секреции инсулина и может индуцировать повреждение β -клеток [Меньщикова Е.Б. и др., 2008]. Известно, что в β -клетках содержание антиоксидантных ферментов в среднем в 10-20 раз ниже, чем в печени, почках, мышцах, сердце, мозге и других органах [Чистяков Д.А. и др., 2000]. Так, уровень экспрессии генов цитоплазматической Cu/Zn-зависимой (SOD1) и митохондриальной Mn-зависимой (SOD2) не превышает 30–40% от уровня их синтеза в печени, содержание ГПО составляет 15%, а гена каталазы не обнаружено совсем [Gerber P.A., Rutter G.A., 2017]. Вследствие чего, островковые клетки обладают наибольшей чувствительностью к атаке свободных радикалов, перекисей, лимфоцитов и других диабетогенных агентов.

Показано, что в механизмах разрушения и гибели β -клеток активное участие принимает оксид азота (NO) – относительно нестабильный свободный радикал, продуктами окисления которого являются нитраты и нитриты [Меньщикова Е.Б. и др., 2006; Соловьева А.Г. и др., 2016; Чистякова О.В. и др., 2017]. NO, цитокины, свободные радикалы могут влиять на процесс генетически запрограммированной гибели клеток – апоптоз, в основе которого лежит активация эндонуклеаз, приводящая к фраг-

ментации генетического материала и, соответственно, гибели β -клеток [Lightfoot Y.L. et al., 2012]. Показано, что у пациентов с неосложненным СД1 имеет место повышенная генерация ДК и ТБК-активных продуктов ПОЛ, что происходит на фоне снижения величины антиокислительной активности [Меньщикова Е.Б. и др., 2017]. В тоже время оказалось значимым предположение о том, что дисбаланс системы «ПОЛ-АОЗ» тесно связан со степенью компенсации и тяжести СД1.

Состояние декомпенсации при СД1, определяемое как «метаболический стресс», включает и декомпенсацию липидного обмена, что выражается нарушениями липидного обмена сыворотки крови атерогенного характера [Новицкий В.В. и др., 2006], а также изменениями в составе мембран эритроцитов. Исследованиями ряда авторов было показано, что содержание МДА у детей в стадии декомпенсации достоверно выше контрольных значений и не достигает нормы в ранние сроки компенсации [Быков И.М. и др., 2017; Субботина Т. И др., 2019]. При усиленном ПОЛ можно ожидать изменений во взаимодействии инсулина с его рецепторами, обусловленных способностью МДА ковалентно связывать как липиды, так и белки клеточных мембран с образованием сшивок [Asmat U. et al., 2016]. Это ведет к нарушению интернализации инсулиновых рецепторов и уменьшению числа инсулин-связывающих участков и может служить одной из причин возникновения инсулинорезистентности.

В группах с наличием осложнений содержание продуктов ПОЛ оказалось более выражено, что позволяет говорить об их участии в иницировании сосудистых осложнений [Фролова Ю.В., 2018]. Отмечено, что прогрессирование сосудистой патологии при СД1 сопряжено с нарастающей недостаточностью АОЗ, проявляющееся в виде уменьшения концентрации основных антиоксидантов – α -токоферола и церулоплазмينا [Golizeh M. et al., 2017]. В состоянии компенсации на фоне лечения показано снижение интенсивности окислительного стресса [Monnier L. et al., 2010]. Получены также данные, свидетельствующие о роли некоторых антиоксидантов (глутатиона, коэнзима Q10, α -липовоей кислоты) в восстановлении чувствительности к инсулину [Субботина Т. И др., 2019].

Многочисленными исследователями установлено, что окислительный стресс играет большую роль в патогенезе женского бесплодия различного генеза [Корнакова Н.В., 2008; Лабыгина А.В., 2010; Колесникова Л.И., 2011; Agarwal A. et al., 2005; Agarwal A. et al., 2008; Augoulea A. et al., 2009; Gupta, S. et al., 2017; Alam F. et al., 2019]. Сотрудниками НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека (г. Иркутск) установлено, что общим у пациенток с различными формами эндокринного бесплодия является снижение концентрации в сыворотке крови малонового диальдегида, при различном содержании первичных и вторичных продуктов ПОЛ [Корнакова Н.В., 2008]. В системе АОЗ в данных группах было обнаружено повышение значений общей антиокислительной активности относительно

контроля, что обусловлено повышенным расходом α -токоферола, ретинола и аскорбата. Установлено, что у бесплодных женщин на фоне гиперпролактинемии наблюдается увеличение активности процессов ПОЛ на этапе первичных продуктов, дефицит ретинола и дисбаланс в системе глутатиона, как по отношению к контрольным значениям, так и показателям фертильных женщин с повышенным уровнем ПРЛ [Аталян А.В. и др., 2008]. Приводятся данные по исследованию ферментов глутатионовой системы у бесплодных женщин в зависимости от содержания в сыворотке крови тестостерона.

Высказано предположение о гормоноподобной функции ретинола, образующего ретиноевую кислоту с многообразными регулирующими функциями, включая модуляцию репродуктивной активности [Jiang, Y. et al., 2017]. Широко известно о регуляторной роли α -токоферола, проявляющейся в различных звеньях репродуктивной системы [Третьякова Т.В. и др., 2009]. Вероятно, определенное влияние на течение окислительных процессов в условиях ГПРЛ могут оказывать компоненты гормонального статуса, проявляющие, как известно, антиоксидантный эффект. Подобные свойства описаны в отношении эстрадиола, пролактина, дегидроэпиандростерона, тиреоидных гормонов [Sabry M.K. et al., 2013].

Наиболее выраженными антирадикальными свойствами обладают соединения эстрадиола, имеющие гидроксил в 3-положении (17- β -эстрадиол, этинилэстрадиол, нитрат эстрадиола) [Трегубова И.А. и др., 2012]. Так Vina J. et al. (2011) показано, что мембраны митохондрий содержат рецепторы к эстрогенам, вследствие чего эстрадиол способен регулировать экспрессию антиоксидантных ферментов и предотвращать начало митохондриального пути апоптоза [Vina J. et al., 2011]. Выявлено, что овароэктомию способствует снижению концентрации GSH, увеличению GSSG и уровня МДА [Baeza I. et al., 2010]. Перекисные процессы играют важную роль в органификации йода, что необходимо для синтеза тиреоидных гормонов, в свою очередь, гормоны щитовидной железы способны влиять на интенсивность ПОЛ, причем по данным литературы их относят к высокоэффективным антиоксидантам [Mancini A. et al., 2016]. Механизм их антиоксидантного действия определяется как их структурой (фенольные соединения), так и физиологическими свойствами, связанными с воздействием на многие процессы метаболизма.

1.3. Этнические особенности метаболических реакций у коренных народностей Севера и Сибири

Изучением состояния здоровья коренных и малочисленных народов Севера и Сибири исследователи особенно интенсивно начали заниматься с 70-х гг. прошлого века [Агаджанян Н.А., 1980, 1994; 2010; Агаджанян Н.А., Макарова И.И. 2014; Казначеев В.П., 1980, 1986, 2005; Манчук В.Т., Надто-

чий Л.А., 2012; Панин Л.Е., 1978, 1983, 1994, 2010; Авцын А.П., 1985; Хаснулин В.И., 1998; Хаснулин В.И., Хаснулина А.В., 2012; Агаджанян Н.А., Макарова И.И., 2014; Бойко Е.Р., 2017]. Сформулированная Л.Е. Паниным (1978) концепция о формировании «полярного метаболического типа» у жителей Севера в настоящее время нашла своё подтверждение и является во многом основополагающей. Центральные положения этой концепции с позиции тканевого метаболизма связаны с комплексной перестройкой гормонально-метаболического профиля, активным использованием липидных энергоносителей (особенно в определённые периоды года), а также аминокислот на трофические цели, уменьшением доли углеводов как энергетических субстратов, изменением потребности в водорастворимых и жирорастворимых витаминах [Бойко Е.Р., 2017].

Коренное население

Результаты многолетних фундаментальных исследований показали, что проживание человека в высоких широтах сопровождается перестройкой регуляторных механизмов и, в первую очередь нейроэндокринного звена [Корчин В.И., 2016; Горенко И.Н. и др., 2019; Burtzeva T.E. et al., 2018; Kochan T.I. et al., 2017]. Подтвержден повышенный уровень кортизола на фоне базального снижения содержания инсулина у коренных жителей Севера [Хаснулин В.И., Хаснулина А.В., 2012]. Отмечается повышенная активность щитовидной железы и надпочечников, что, вероятно, обуславливает мобилизацию механизмов адаптации [Самсонова М.И. и др., 2012; Хаснулин В.И., Хаснулина А.В., 2012; Громова Г.Г., Бурмасова А.В., 2016].

Получены данные о наличии генетически обусловленных программ реагирования нейроэндокринной системы на действие экологических факторов Севера [Громова Г.Г., Бурмасова А.В., 2016]. Предполагают, что формирование «северного» типа метаболизма связано с переходом на новый уровень энергообеспечения, необходимый для проживания в экстремальных условиях Севера [Казначеев В.П., 1980,2005; Панин Л.Е., 1978; Севостьянова Е.В., 2013; Хаснулин В.И., 2013]. По данным ряда авторов, метаболизм у коренных жителей Севера в сравнении с жителями умеренных широт повышен на 30% [Steege A.T.Jr., 2007]. Данные изменения метаболизма являются физиологической адаптацией к «северному стрессу», обусловленному влиянием метеорологических и гелиогеофизических факторов [Бойко Е.Р., 2017; Гудков А.Б. и др., 2017].

Многие авторы отмечают, что особенности белково-липидного и углеводного метаболизма у коренных жителей Севера определяются биологически сформированным адаптивным типом и связывают это с приверженностью коренных народов к традиционному образу жизни и «азиатскому» типу питания с преобладанием доли жиров и белков в рационе [Чанчаева Е.А., 2013; Аверьянова И.В. и др., 2016]. Соотношение белков, жиров и

углеводов в суточной калорийности пищи составляет 19:53:28. Подчеркнуто, что преимущественно белковый тип питания является мощным профилактическим средством, значительно повышающим устойчивость клеточной мембраны к воздействию неблагоприятных экологических условий среды [Хаснулин В.И., Хаснулин П.В., 2012; Чанчаева Е.А., 2013].

Имеются данные о том, что физико-химические параметры клеточной мембраны значительно лучше у детей, проживающих на Таймыре и находящихся на традиционном питании, чем у детей Эвенкии, в рационе которых значительную долю занимают углеводы. Получено, что структурно-функциональное состояние биомембран эритроцитов у коренных жителей Таймыра генетически детерминировано и заключается в снижении абсолютного содержания α -токоферола, показателя величины окисляемости мембран эритроцитов за счет повышения доли сфингомиелина и снижения уровня суммарной фракции фосфатидилсерина и фосфатидилинозитола [Колодяжная Т.А. и др., 2005]. Эффект большей стабильности и прочности структур мембран у коренных жителей также подтвержден исследованиями О.И. Зайцевой, В.П. Терещенко, Т.А. Колодяжной, Е.М. Дворяшиной (2008). Авторами выяснено, что у детей-эвенков генетически детерминированные приспособительные механизмы на уровне клеточных мембран сопровождаются невысоким уровнем обновляемости – снижением уровня лизофосфатидилхолина.

К числу наиболее значимых особенностей метаболизма северных народностей по сравнению с пришлым населением следует отнести более низкое содержание в крови общего холестерина (ОХС), триацилглицеролов (ТАГ) и более высокий уровень липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), как одного из важнейших антиатерогенных факторов. Подобные изменения липидного обмена описаны у коренных жителей Эвенкии (эвенков и эвенков) [Цуканов В.В. и др., 2006; Манчук В.Т., Надточий Л.А., 2012; Третьякова Т.В. и др., 2018], в этнических группах коренного населения Приамурья – нанайцев, ульчей и эвенков [Рябова Т.И. и др., 2012], у коренных жителей Якутии – эвенков, эвенков, долганов, юкагиров, якутов [Уварова Т.Е. и др., 2012; Воевода М.И. и др., 2010], у этнических хантов – жителей Ханты-Мансийского автономного округа [Попова М.А. и др., 2017]. Цукановым В.В. в соавт., (2007) доказано, что ведущей причиной стабильного метаболизма липидов и низкой частоты «метаболических» заболеваний у ряда этнических групп монголоидов Сибири является способность печени к активной эстерификации холестерина, интенсивному синтезу желчных кислот и эффективной транспортировке стероидов в желчь [Цуканов В.В. и др., 2007]. Показано, что у коренных северных народов, находящихся на традиционном питании, в организме повышено содержание полиненасыщенных жирных кислот. Отмечается низкая потребность в углеводах, замедление скорости гликолиза и сниженная активность ферментов, участвующих в метаболизме углеводов [Tvermosegaard M. et al., 2015].

Считается, что в отличие от северных народов, у представителей этнических групп, проживающих в Сибири, сформирован свой «морфотип», имеющий специфичные генетические и фенотипические особенности [Бойко Е.Р., 2017; Фефелова В.В., 1991]. Значительный интерес представляют работы об относительно высокой активности окислительно-восстановительных реакций у жителей Севера и Сибири [Козловская А.В. и др., 2016]. Выявлено повышение уровня ХСЛПВП и снижение липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) в бурятской этнической группе [Баирова Т.А., 2009], увеличение уровня общих липидов у эвенков Забайкалья [Бишарова Г.И., 1998].

Установлено, что уровень ПОЛ, как у коренного, так и у пришлого населения Крайнего Севера, выше, чем у населения, живущего в средних широтах [Бойко Е.Р., 2017; Хаснулин В.И., Хаснулина А.В., 2012]. Вместе с тем, у коренных народов отмечается высокое содержание α -токоферола и ретинола, более низкое содержание продуктов липопероксидации, чем у пришлых [Коденцова В.М. и др., 2018]. Относительно больший уровень антиоксидантов у коренного населения свидетельствует о более широких резервных возможностях, эволюционно выработанных многими поколениями арктических аборигенов [Chanchayeva E.A., Aizman R.I., 2014]. Потолицыной Н.Н., Бойко Е.Р., Опп П. (2011) были проведены исследования уровня витамина D в плазме крови коренных жителей европейского Севера России. Наиболее низкая встречаемость (15%) витамин D-дефицитов выявлена в старшем возрастном периоде, наиболее высокая (80–100%) – среди подростков 13–15 лет.

В настоящее время ученые все чаще указывают на срыв адаптационных реакций коренных народностей Севера и Сибири, что влечет за собой ухудшение состояния их здоровья [Колосова О.Н. и др., 2015]. Огромную роль в этом играют процессы урбанизации и технизации, связанные с интенсивным развитием промышленности в этих регионах. Изменение традиционного уклада жизни, рациона питания неизбежно приводит к развитию дизадаптивных реакций на уровне всего организма и последующим развитием заболеваний [Третьякова Т.В. и др., 2018].

Отмечается недостаток основных микронутриентов в крови у народностей Севера. Так, в исследовании Корчина В.И. и соавт. (2015) показан выраженный дефицит ретинола (у 70%) и α -токоферола (у 18%) у детей ханты [Корчин В.И. и др., 2015]. При этом у коренных жителей Севера все чаще отмечаются неблагоприятные изменения метаболизма с интенсификацией углеводного обмена и повышением содержания атерогенных фракций липидов в крови [Софронова С.И., 2010; Попова М.А. и др., 2016].

Пришломое население (европеоиды)

Литературные данные относительно изменений метаболизма пришлого населения многообразны и зачастую противоречивы. Выявлена зависимость

метаболических реакций у пришлого населения от продолжительности пребывания на Севере [Панин Л.Е., 2010], уровня широты [Бичкаева Ф.А. и др., 2013], сезонов года, возрастных изменений.

Многочисленные исследования на Севере позволяют отнести к наиболее характерным проявлениям климатогеографического стресса реакции центральной нервной и эндокринной систем, изменения метаболизма и развитие «окислительного стресса» [Хаснулин В.И., Хаснулина А.В., 2012]. Доказано, что стресс, возникающий в результате отрицательного внешне-средового воздействия, обеспечивает мобилизацию важнейших гомеостатических механизмов адаптации и является вполне оправданной реакцией, призванной включить необходимые защитные процессы [Меерсон Ф.З., 1981; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988].

Показано, что изменения в эндокринной системе у пришлого населения имеют характер многолетнего циклического процесса: в первые 6 месяцев – 3 года проявляются разнонаправленные сдвиги в уровнях различных гормонов, в последующие 10–15 лет признаки напряжения данной системы исчезают, а в период свыше 10–15 лет отмечается новое возрастание секреторной активности надпочечников [Громова Г.Г., Бурмасова А.В., 2016]. Выяснено, что большая доля здоровых представителей пришлого населения отличается более высокой концентрацией кортизола в крови в сравнении с нормативами [Хаснулин В.И., Хаснулина А.В., 2012]. Определены изменения активности гипофизарно-тиреоидной системы у подростков в зависимости от сезона года, при этом, значимыми являются декабрь и сентябрь [Поскотинова Л.В. и др., 2009].

Показано, что у женщин, длительно проживающих на территории Республики Саха, увеличивалось содержание ТТГ в крови, а также встречаемость нарушений экоструктуры щитовидной железы [Селятицкая В.Г., 2012]. При незавершенной адаптации к условиям Севера возможны нарушения углеводного обмена с существенным повышением глюкозы и инсулина в крови [Бичкаева Ф.А. и др., 2016]. Выявлены изменения липидного обмена, которые заключаются в преимущественном повышении уровня общего холестерина в крови в зимнее время [Поляков Л.М. и др., 2015] снижении данного показателя с увеличением светового периода суток. Следует отметить высокую распространенность дислипидемии у пришлых, с накоплением в крови ОХС и ХСЛПНП [Панин Л.Е., 2010]. В литературе имеются указания на сезонные колебания фракций фосфолипидов, свободных жирных кислот, лактата [Kochan T.I. et al., 2017], снижение общего пула фосфолипидов [Бичкаева Ф.А. и др., 2018].

Значительное внимание уделяется процессам гиперпероксидации липидов и недостаточности детоксикационных процессов, как важной составляющей «северного» стресса у пришлого населения [Бойко Е.Р., 2017]. Данные изменения, безусловно, являются необходимыми элементами адаптивных реакций организма с первых дней пребывания человека на Севере. Вместе

с тем, длительный окислительный стресс постепенно приводит к истощению АОЗ и формированию дизадаптивных расстройств [Буяк М.А. и др., 2008; Фатеева Н.М., Абубакирова О.Ю., 2010]. В многочисленных работах подчеркивается нарастающая недостаточность жирорастворимых витаминов у пришлого населения. Так, описан выраженный дефицит α -токоферола у жителей Европейского Севера России [Бойко Е.Р. и др., 2008], недостаточное потребление β -каротина, витаминов А и группы В [Бойко Е.Р., 2017; Бичкаева Ф.А. и др., 2017].

Определенные изменения характерны и для показателей углеводного обмена. Так, в период снижения долготы дня усиливается интенсивность анаэробного гликолиза, повышается утилизация глюкозы в процессах, способствующих резервированию жиров, отмечается гипогликемия. В период потепления, основную роль в обеспечении энергетических потребностей организма играет липолиз, в связи с этим снижается использование глюкозы для синтеза жиров, происходит преобладание глюконеогенеза над гликолизом.

Имеются данные относительно возрастной динамики уровня метаболических показателей на Севере [Kochan T.I. et al., 2017]. Авторами установлено, что концентрация глюкозы, лактата и альбумина в крови молодых людей по сравнению с людьми зрелого возраста на протяжении года варьирует в более широких пределах, а триацилглицеролов и холестерина – в более узких.

1.4. Этнические особенности болезней дизрегуляции (сахарный диабет 1 типа, эндокринное бесплодие)

ЭТНОС (греч. *ethnos* – группа, племя, народ) (этническая группа) – межпоколенная группа людей, объединенная длительным совместным проживанием на определенной территории, общим языком, культурой и самосознанием [Гумилев Л.Н., 1994]. В научный оборот понятие «этнос» впервые введено русским ученым-эмигрантом С.М. Широкогоровым в 1923 году.

Исследования заболеваемости и смертности с учетом расовой/этнической принадлежности проводятся в развитых странах повсеместно [Аврусин С.Л. и др., 2010; Агаджанян Н.А., Макарова И.И. 2014; Wellons M.F. et al., 2008; Huddleston H.G. et al. 2010; Bombak A.E., Bruce S.G., 2012; Kim G. et al., 2015; Overfield T., 2017; Wong E.C. et al., 2017; Iwuchukwu I. et al., 2018]. Различные этнические группы (расы) с высокой степенью вероятности предполагают наличие генетических различий [Rosenberg N.A. et al., 2002]. Существует более 15 миллионов генетических полиморфизмов, при этом геномный полиморфизм может служить генетической основой для развития мультифакторной патологии [Еремина Е.А., Кучер А.Н., 2011; Xin L. et al., 2016]. В настоящее время выявлен широкий диапазон генети-

ческих вариаций в этнических группах и наличие существенных генетических отличий между основными этническими группами [Kaufman J.S., Cooper R.S., 2001]. Удивительно, но определенная самим индивидом этническая принадлежность достаточно точно соответствует генетическому кластеру [Risch N. et al., 2002].

Этнически обусловленные различия в клинике и исходе заболеваний, как правило, определяются частотой генетических вариантов или аллелей (мутаций), определяющих восприимчивость к ним [Баирова Т.А., 2009; Бардымова Т.П., 2007; Cooper R.S. et al., 2003]. Мутации с частотами менее 2% почти всегда расово-специфичны и часто специфичны для отдельной этнической группы, входящей в расу. К данным заболеваниям относятся – гемохроматоз (чаще выявляется у европейцев и отсутствует в небелых расовых группах [Merryweather-Clarke A.T. et al., 2000], тромбоэмболия (встречается у 5% белых, но значительно меньше распространен (1%) у жителей восточной Азии и Африки [Ridker P.M. et al., 1997], болезнь Крона (распространена у белых, практически не обнаруживается у японцев [Yamazaki K. et al., 2002; Torres J. et al., 2017].

Известно, что у коренных народов Севера распространена непереносимость коровьего молока, что обусловлено лактазной недостаточностью, являющейся генетической чертой человека [Leonardi M. et al., 2012; Bayless T.M. et al., 2017]. Похожая ситуация сложилась и с алкоголем. Тяжелая алкогольная интоксикация, характерная для представителей монголоидной расы связана с высокой активностью алкогольдегидрогеназы и низкой активностью альдегиддегидрогеназы, результатом чего является длительная циркуляция алкоголя в крови и высокая концентрация ацетальдегида [Matsumoto A., 2016]. Значимые различия в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний позволяют также считать их этнически обусловленными [Цыреторова С.С. и др., 2015; Sliwa K. et al., 2016]. Отмечается высокая заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) и острых нарушений мозгового кровообращения среди чернокожего населения США, от кардиоваскулярной патологии в целом среди индейцев в штатах Северная и Южная Дакота [Седых И., 2008; Sliwa K. et al., 2016].

Достаточно очевидна этническая и расовая обусловленность большинства генетических заболеваний: болезни Tay-Sachs, кистофиброза, гемоглобинопатий и некоторых других [Overfield T., 2017].

Состояние здоровья этнотерриториальных групп населения обнаруживает тесную связь с географической средой обитания. Так, низкохолестериновая и практически бессолевая диета, характерная для народов, живущих в тропической зоне, в условиях глобализации обернулась риском системных нарушений метаболизма [Gergano A.S. et al., 2017]. У северных народностей, пища которых была изначально богата жирами, переход на европейскую высокоуглеводную диету приводит к развитию диабета

и сопутствующих заболеваний [Догадин С.А., Ноздрачев К.Г., 2006; Кураева Т.Л. и др., 2017]. Большое значение имеют также социоэкономические факторы (доступность и качество медицинского обслуживания) [Кудашкин В.А., Суман И.В., 2017].

Определено, что этнические меньшинства характеризуются более высоким уровнем хронических заболеваний и высокой смертностью [Schmidt L., 2006]. У народов развивающихся стран основной причиной смертности являются инфекционные заболевания, в развитых же странах – сердечно-сосудистые, онкологические, болезни нервной системы и лишь на четвертом месте – инфекционные заболевания [Седых И., 2008]. Негативное воздействие на заболеваемость оказывает разрушение традиционной культуры, что влечет за собой рост депрессивных расстройств и суицидов среди представителей малых народов [Манчук В.Т., Надточий Л.А., 2012].

Различие в эффекте лекарственных препаратов у представителей разных этнических групп является одним из наиболее существенных доказательств необходимости учета расовой и этнической принадлежности в клинической и экспериментальной медицине [Антипов В.В., Антипова С.И., 2016]. Результаты рандомизированных исследований доказали, что комбинация сосудорасширяющих средств более эффективна при лечении сердечной недостаточности у афроамериканцев по сравнению с белыми американцами [Breathett K. et al., 2017], а ингибиторы ангиотензинпревращающей системы у афроамериканцев неэффективны [Palla M. et al., 2017]. Впервые выпущен препарат – BiDil – первый лекарственный препарат для применения с учетом этнических показаний (у представителей негроидной расы) в терапии сердечной недостаточности, козаар (не эффективен у негроидов) [Akinniyi D.C., Payne P.W., 2011; Talniya N.C., 2017]. Отмечена различная реакция на антихеликобактерную терапию: двойная схема лечения была эффективна у 93% шведов и лишь в 63% случаев у японцев [Chuah S.K. et al., 2011; Leja M. et al., 2016].

Проводятся многочисленные исследования этнических особенностей заболеваний в Российской Федерации. Обнаружены существенные межэтнические различия по заболеваемости отдельными классами болезней в республике Башкортостан, на территории Северного Кавказа, Алтая [Бурмистрова А.Л. и др., 2006; Гиреев Т.Г., 2013; Цатурян Л.Д., 2009; Гервас П.А. и др., 2019].

Имеются различия в течении ряда заболеваний среди представителей коренных этносов Сибири, особое значение при этом имеет существенный вклад древнего европеоидного компонента в генофонд современных этнических групп [Фефелова В.В., 1991, 2006]. Так, выявленная у якутов европеоидная примесь, маркируемая геном HLA-A1, определяет функционирование физиологических систем и предрасположенность данной народности к заболеваниям [Фефелова В.В., 2006].

Имеются этнические различия по распространенности гипертонической болезни – среди эвенков данное заболевание встречается чаще, чем среди якутов и тувинцев [Хамнагадаев И.И., 2008]. Обнаружена четкая тенденция к росту ишемического инсульта среди якутского населения, связанная в первую очередь с высокой распространенностью артериальной гипертензии, неадекватностью ее лечения [Кобылина О.В., Николаева Т.Я., 2008].

Выявлены значимые различия в структуре патологии слуха: ведущее место у эвенков занимает гнойное воспаление среднего уха, у европеоидов и якутов – нейросенсорная тугоухость [Капустина Т.А., 2010].

Мощная система деградации холестерина у северных народностей обуславливает низкую выявляемость заболеваний желчевыводящих путей, а достаточная функциональная активность печени, обеспечивая высокую концентрацию печеночной желчи, позволяет обходиться без длительного концентрирования ее в пузыре, что, в целом, защищает от образования желчных камней [Цуканов В.В. и др., 2007]. В тоже время в данных группах возрастает заболеваемость по всем классам болезней, связанных с нерациональным питанием [Догадин С.А., Ноздрачев К.Г., 2006; Орлова Г.М., Небесных А.Л., 2016]. Наблюдается рост злокачественных новообразований пищевода и желудка, органов дыхания [Манчук В.Т., Надточий Л.А., 2012].

Наиболее значимым является повышение заболеваемости новорожденных у коренных национальностей Севера, появление у них патологии, которая ранее не регистрировалась (врожденные пороки развития, родовые травмы, инфекции, специфичные для перинатального периода). Выявлен высокий риск осложнений во время беременности и патологии родов у представительниц коренных этногрупп Сибири [Колесникова Л.И. и др., 2010; Кашина М.А., 2009]. Проведены эпидемиологические исследования рака молочной железы у жительниц Хакасии: наиболее высокую заболеваемость отмечали у представительниц славянской этнической группы, в хакасской популяции заболеваемость была ниже [Новиков О.М. и др., 2012; Гервас П.А. и др., 2019].

Несмотря на большое количество исследований, все же этническая обусловленность большинства хронических заболеваний остается до сих пор не доказанной. Существенные проблемы также возникают при учете этнического фактора в генетически менее однородных смешанных популяциях.

Сахарный диабет 1 типа – наиболее тяжелая форма СД с яркой клинической картиной и выраженными метаболическими нарушениями, как правило, характеризуется наиболее полной регистрацией заболеваемости по обращаемости. В настоящее время многие страны находятся на грани глобальной «эпидемии» СД, которая стремительно распространяется по планете [Vlad I.A., 2012; Zheng Y. et al., 2018]. В мире насчитывается около 4,5 млн человек, больных СД1, ежегодно регистрируется 218000 новых случаев, а по данным IDF 75800 (40%) из них – дети в возрасте от 0 до 14 лет [Ogurtsova K. et al., 2017].

Распространенность, тяжесть течения и частота осложнений СД зависят от многих факторов, в том числе географического положения страны и этнического состава ее населения [Догадин С.А., Ноздрачев К.Г., 2006; Нелаева А.А., 2007; Bluestone J.A. et al., 2010; Howson J.M. et al., 2013; Danaei G. et al., 2011; Panamonta O. et al., 2011; Zhou M. et al., 2015; Jiwa M. et al., 2015; Atun R. et al., 2017]. Так, наибольшая распространенность диабета отмечается в странах Скандинавии – Финляндии, Швеции (63 случая на 100 тыс. населения) [Heikkinen S.M. et al., 2013; Stene L.C., Tuomilehto J., 2017], а наименьшая в государствах Восточной и Юго-Восточной Азии [Ikegami H. et al., 2008]. Высокие показатели заболеваемости (20 и выше на 100 тыс. в год) отмечаются в Италии (Сардиния); средние (7 и выше на 100 тыс. в год) – в США, Новой Зеландии, Испании; низкие (ниже 7 на 100 тыс. в год) – в Польше, Израиле; наименьшие (менее 3 на 100 тыс. в год) – в Китае, Чили, Мексике [Williams G., Pickup J.K., 2003]. Установлено, что распространенность СД варьирует от 0,1% среди эскимосов и до 6% среди индейцев племени Пима [Whiting D.R., 2011]. Ряд исследований показали, что заболеваемость в европеоидной расе выше, чем в монголоидной [Титович Е.В. и др., 2009; Chambers J.C., Kononen J., 2002; Ramachandran A., 2005; Jaacks L.M. et al., 2015]. Установлено, что частота распространенности СД1 среди 23 районов Китая составляет 0,8%, в Японии – 1,7%, в Тайланде – 0,6% [Panamonta O. et al., 2011; Tuomilehto J., 2013]. В странах Африки цифры варьируют – от низких (Нигерия) до средних значений (Судан).

Численность больных СД1 в России в настоящее время составляет 300 тыс. человек [Дедов И.И., 2012; Шестакова М.В., Дедов И.И., 2016; Дедов И.И. и др., 2018]. Распространенность СД1 отличается в различных регионах, так, в Саратовской области этот показатель составил 249,1 на 100 тыс. взрослого населения, а в Брянской области – 66,5 на 100 тыс. взрослого населения, в Тюменской области распространенность СД1 зарегистрирована 143,0 на 100 тыс. населения [Дедов И.И. и др., 2018]. Распространенность СД1 в Республике Башкортостан – 114,3 на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 8,7 на 100 тыс. населения. Варьирует распространенность СД1 и в кавказском регионе: от 44,59 на 100 тыс. населения в Республике Дагестан до 220,01 на 100 тыс. населения в Кабардино-Балкарии.

Ранее проведенные исследования свидетельствуют о низкой заболеваемости СД1 среди коренных народов Севера и Сибири в РФ, что в большей степени связано с наличием протективных по данной нозологии аллелей [Догадин С.А., Ноздрачев К.Г., 2006; Ширяева Т.Ю., 2013; Кураева Т.Л. и др., 2017]. Так, выявлена высокая частота встречаемости протективных по развитию СД1 аллелей в популяции ханты [Нелаева А.А., 2007]. С 1988 г. проводятся исследования эпидемиологии СД1 у детей (EURODIAB). В последние годы отмечается рост заболеваемости СД1 среди детей Европы. Распространенность (72,8) и заболеваемость (12,43) СД1 у детей в России соответствует средним эпидемиологическим показателям в мире

[Дедов И.И., 2012; Дедов И.И. и др., 2017]. При этом каждый год в России регистрируется около 1000 детей с впервые выявленным СД, а наибольшая заболеваемость среди детей и подростков зарегистрирована в Уральском федеральном округе (17,43 на 100 тыс. д.н.). Отмечается рост распространенности и заболеваемости СД1 у удмуртов.

Значительная межэтническая вариабельность в заболеваемости СД1 может быть обусловлена как разными условиями проживания (внешне средовые факторы), так и различием в частоте встречаемости предрасполагающих и протекторных генетических маркеров СД1 в популяциях, а также наличием специфичных для разных популяций генетических маркеров [Кураева Т.Л. и др., 2011; Pociot F. et al., 2010]. Определено, что риск развития СД1 определяется главным образом носительством предрасполагающих гаплотипов HLA-DR и DQ-генов и наличием специфических аутоантител [Wu Y.L. et al., 2013]. Показано, что среди русских больных СД1, главным локусом, определяющим предрасположенность к этому заболеванию, является локус MHC (HLA), что определяет высокую заболеваемость, сходную с европейской (европеоидная раса) [Носиков В.В., 2004]. В узбекской этнической группе (монголоидная раса с привнесением европеоидного генотипа) заболеваемость в целом также не отличается от европейской [Куликова Н.Г. и др., 2010]. У узбеков наиболее выраженная ассоциация была установлена с «нестандартным» для монголоидов генотипом HLA DQA1*0501-DQB1*0201 (относительный риск – 21,6), частота которого достигла у больных 51,2% при полном отсутствии у здоровых узбеков [Кураева Т.Л. и др., 2011]. Ивановой О.Н. с соавт., (2013) показано, что популяции, проживающие в азиатской части РФ и характеризующиеся низким уровнем заболеваемости СД1 (якутская и бурятская), отличаются наибольшей частотой аллеля G полиморфизма G-1123C (rs2488457) [Иванова О.Н. и др., 2013]. Бардымовой Т.П. (2007) установлено, что гаплотип DRB1*08-DQA1*0301-DQB1*0302 является гаплотипом наиболее предрасполагающим к развитию СД1 в бурятской популяции, гаплотип DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 является гаплотипом менее предрасполагающим, а частота «классического» высоко предрасполагающего генотипа в европеоидных популяциях DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/ DRB1*17- DQA1*0501-DQB1*0201 у больных бурятской популяции составляет только 0,068 [Бардымова Т.П., 2007]. Таким образом, для азиатов характерна низкая частота заболевания и ассоциация других аллелей HLA и генотипов, не сходная с европейцами [Крыжановский Г.Н., 2010; Дедов И.И. и др., 2008; Tajima N., Morimoto A., 2012]. Многие авторы указывают, что аллель DR4, сочетающаяся с DQA1*0301, достоверно положительно сочетается с СД1 во многих, но не во всех этнических популяциях, а в китайской популяции, например, эта аллель полностью нейтрализует предрасположенность к диабету. Другая аллель DQB 1*0201 положительно сочетается практически во всех попу-

ляциях, за исключением японской [Sikhayeva N. et al., 2018]. Это позволяет считать, что предрасположенность к СД1, сочетающаяся с определенными генами HLA, является комплексной.

Однако, как подчеркивают Е. Kawasaki и др. (1998), расшифровка механизма наследования предрасположенности к СД1 еще далека от полного установления и понимания взаимодействия всех его составляющих. Необходимо провести молекулярное моделирование по оценке диабетогенности различных аллелей генов HLA II класса. Это вызвано тем, что проведенные многочисленные популяционные исследования дают неоднозначные результаты по ассоциации диабета с генами HLA, определяемыми у родителей, родственников 1-й степени родства. Более того, некоторые гаплотипы генов HLA являются диабетогенными в одной популяции (например, семьи из Норвегии), индифферентными и даже протективными в других популяциях (например, семьи из Японии) [Зилов А.В., 1998].

Вероятно, что существенный разброс в распространенности СД в различных этнических группах может быть обусловлен не только генетическими факторами, но и малоизученными социально-экономическими причинами (стресс, образ жизни, особенности питания, национальные привычки и т.д.). Большинство исследователей показывают, что с переходом на «урбанизированную» диету среди аборигенов Севера резко увеличивается масса тела, и, как следствие, распространенность СД 2 типа [Рябова Т.И., 2012; Carmina N. et al., 2006; Predersen M.L., 2009; Болдырева М.Н. и др., 2015]. При следовании традиционному питанию заболеваемость СД остается крайне низкой.

Выявлены также существенные региональные и этнические различия в течении СД1, характере заболевания и развитии осложнений [Куликова Н.Г. и др., 2010]. Так, в японской популяции характер течения СД1 существенно отличается от европеоидов, что предполагает другую тактику лечения [Urakami T. et al., 2012]. Имеются данные относительно сходства клинических проявлений СД1 у китайцев и японцев [Liu L. et al., 2013]. Важно также учитывать роль полиморфизма генов в функциональной активности антиоксидантной системы у больных СД1 [Чистяков Д.А. и др., 2000]. Так, показана ассоциация полиморфизма Arg213Gly с диабетической полинейропатией, при этом носители аллеля Gly и генотипа Gly/Gly защищены от воздействия окислительного стресса и раннего развития данного осложнения при СД1 [Строков И.А. и др., 2003].

Процессы депопуляции, характерные в настоящее время для общества, ставят проблему бесплодия в ряд наиболее важных в современной медицине. Особенности течения данного комплекса репродуктивных нарушений зависят от многих факторов, определенную роль играет этническая и расовая принадлежность, регион проживания [Алиева П.Ш., 2009; Wellons M.F. et al., 2008; Schmidt L., 2006; Peck J.D. et al., 2016]. Установлено, что 10–15% брачных пар в современных экономически-развитых странах и около

17–20% в России являются бесплодными, столько же обладают пониженной плодовитостью [Акопян А.С., 2008].

Проведенные исследования показали, что структура причин, вызывающих бесплодный брак, значительно отличается в зависимости от исследуемого региона. Так частота трубного бесплодия в развивающихся странах составляет 85%, тогда как в развитых странах – 36% [Ombelet W.C. et al., 2008]. Однако для всех регионов характерно увеличение риска трубной патологии за счет наличия в анамнезе инфекций, передающихся половым путем, послеродовых и послеабортных осложнений [Omo-Aghoja L.O. et al., 2007; Svenstrup H.F. et al., 2008; Zegers-Hochschild F., 2008]. В странах Азии, населенных преимущественно монголоидами, наиболее часто встречался эндометриоз [Yi K.W. et al., 2009], а в развитых странах ведущими причинами бесплодия у женщин являлись патология маточных труб (41%) и эндокринные нарушения репродуктивной функции (38%) [Wellons M.F. et al., 2008]. Так, исследование распространенности бесплодия в Пекине показало частоту в 2,1%, при этом основными причинами являлись – эндометриоз, туберкулез и инфекции тазового дна [Yang Y.Q. et al., 2011].

Установлены региональные особенности распространения бесплодных браков на территории РФ: так в Ростове-на-Дону этот показатель равен 11% (в сельской местности – 12%); среди жителей городов Дагестана – 4,3% (в сельской местности – 1,8%); среди женщин малых народностей Хабаровского края – 4,6%, а среди мигранток – 9,1% [Филиппов О.С., Радионченко А.А., 2012; Чебанева, Л.В., 2004; Шестакова, Ж.Н., 2009; Соболева С.В. и др., 2016]. Показано, что для коренного населения Алтая характерен низкий процент бесплодия – 3,69%, также редко встречаются нарушения менструальной функции и эндокринная форма бесплодия [Елманов А.В., 2005].

Установлено, что репродуктивное здоровье женщин коренных национальностей Крайнего Севера Красноярского края, ведущих оседлый образ жизни, значительно хуже, чем у женщин, ведущих традиционный, кочевой образ жизни, что проявляется у первых более высоким уровнем общей заболеваемости, осложнений беременности, родов и патологией у новорожденных [Кашина М.А., 2009]. Выявлено, что для нанаяк характерен низкий индекс репродуктивного здоровья (нерациональная контрацепция, а зачастую её полное отсутствие, высокая частота родов и искусственных абортов, хронические воспалительные заболевания матки и придатков – 48,5%) [Шишкина, Ж.В., 2012]. Определено, что Республика Саха является регионом высокого медико-географического риска формирования нарушений репродуктивного здоровья: отмечено укорочение менструального возраста (менопауза до 40 лет) у эвенкиек и якуток, также в данных группах преобладают заболевания мочевыделительной системы, высокий уровень абортов [Дуглас Н.И., 2011].

Современная демографическая ситуация в республике Бурятия характеризуется устойчивым сокращением численности населения. По данным Го-

скомстата за период 1991–2009 гг. численность населения в республике снизилась на 88,5 тыс. человек, что обусловлено как миграционным оттоком, так и низким уровнем рождаемости [«О состоянии и тенденциях демографического развития Республики Бурятия» 2009]. В результате проведенного эпидемиологического исследования в г. Улан-Удэ, столице Республики Бурятия, установлена высокая частота бесплодия в браке, составившая 19,7% [Ринчиндоржиева М.П., 2011], что сопоставимо с частотой, установленной в соседней Иркутской области – 19,56% [Кузьменко Е.Т., 2008], без значимых различий между коренным населением – бурятами (20,9%) и европеоидами (18,6%). Однако не было выявлено различий по частоте бесплодия между коренным населением – бурятами (20,9%) и европеоидами (18,6%) [Лабыгина А.В. и др., 2013]. При анализе форм бесплодия установлено, что на территории республики Бурятия, как и в Иркутской области и в целом по России, преобладает вторичное бесплодие, составляя $67,5 \pm 0,7\%$; первичное бесплодие выявлено у $32,5 \pm 0,7\%$ женщин [Кузьменко Е.Т., 2008; Лабыгина А.В., 2010; Даржаев З.Ю., 2017]. Характерными особенностями для женщин бурятской популяции является большая частота гипепролактинемии, трубно-перитонеального фактора и маточного фактора бесплодия (миома матки, аденомиоз, патология эндометрия); для русских пациенток – СПКЯ, наружный генитальный эндометриоз, надпочечниковая гиперандрогения.

1.5. Исторические сведения об этногенезе и состоянии здоровья коренных народностей Восточной Сибири (тофалары, эвенки, буряты)

Тофалары (ранее их называли – карагасы (до 1934 г.), самоназвание – тофа, топа, тоха, тыва, что значит «человек») относятся к малочисленным народностям России со статусом народов Севера. До 1951 г. Тофалария существовала в качестве Тофаларского района Иркутской области, а с 1965 г. – в составе Нижнеудинского района. В настоящее время тофалары проживают в трех поселках – Алыгджер, Нерха и Верхняя Гутара, которые были построены в конце 20-х – в 40-х годах XX века при переходе тофов к оседлому образу жизни [Рассадин В.И., 2008]. Образование центров оседлости стимулировало приток инородного, преимущественно русского населения [Мельникова Л.В., 1994].

Тофалария – таежная местность, целиком расположенная в высокогорном поясе Восточных Саян от 2200 до 2600 м над уровнем моря [Кривоногов В.П., 2016]. До сих пор Тофалария – достаточно обособленный район, добраться можно только авиацией. Согласно переписи 2010 г. (данные Росстата), в Тофаларии проживает 1131 человек, из них тофаларов – 762 человека, из них 369 детей [Официальный сайт Всероссийской переписи населения 2010 года]. Вопрос о генезисе тофаларов сложный и до сих пор остается открытым. Впервые тофы упоминаются как племя дубо (туба,

туво) в китайских летописях Вэйской династии V века как народ, проживавший восточнее Енисея, примерно в XVII в. Тофалария вошла в состав Московского государства, став пограничной территорией с Китаем.

Многие исследователи считали, что карагасы – это осколок некогда существовавшего большого народа, некогда проживавшего от верховьев Енисея до Тунки [Нанзат-оол М. В., 2016]. Г.А. Денисовой (2009) установлено, что популяции тофаларов характеризуются минимальными значениями генетического разнообразия и хорошо дифференцируются от остальных сибирских групп [Денисова Г.А., 2009]. До прихода русских в XX веке этой народности удавалось сохранять созданную культуру и кочевую форму хозяйственной деятельности. Основными занятиями являлись охота и рыболовство, у северных групп также отгонное оленеводство преимущественно транспортного направления. Выяснено, что во все времена этнос обладал способностью к быстрому росту в благоприятных условиях, а главным сдерживающим численность фактором в пределах стабильных цифр (от 300 до 548) была высокая смертность с резкими всплесками в экстремальные годы [Рагулина М.В., 2014].

В настоящее время численность этнически чистых тофаларов фактически сокращается, но, по данным официальной статистики, их число растет, так как увеличивается количество межэтнических браков, детей от которых предпочитают обычно регистрировать тофаларами (в связи с наличием социальных льгот) [Кривоногов В.П., 2016]. Тофалары, как этнос, находятся, безусловно, в критической фазе своего развития. Невысокая численность, утрата многих элементов традиционной культуры, обычаев, родного языка, рост численности смешанных браков создают предпосылки к интенсивной метисации, ускорению ассимилятивных процессов [Рассадин В.И., 2008]. В тоже время, стабилизирующим фактором являются компактное проживание этноса, высокая ориентированность на традиционный труд, определенный уровень этнического самосознания [Рагулина М.В., 2014].

Исследования, проведенные сотрудниками Научного центра ПЗСРЧ в 2008–2016 гг. показали, что основными социально-экономическими факторами, характерными для территории проживания тофаларов являются: неполная семья (в 50% случаев), неблагоприятные жилищные факторы (у 60% респондентов), низкий доход семьи (у 65,4% населения), низкий уровень образования родителей (среднее у 59,6%, высшее – у 3,9%), несбалансированность питания [Долгих В.В. и др., 2013]. Кроме того, выявлена низкая доступность медицинской помощи для данной группы населения в сочетании с их низкой медицинской активностью и высокой самооценкой. Показатель патологической пораженности детско-подросткового населения Тофаларии составил 2371,2 на 1000 соответствующего детского населения. По результатам углубленного медицинского осмотра в структуре заболеваемости детского и подросткового населения Тофаларии на первом ранговом месте стоят болезни костно-мышечной системы и сое-

динительной ткани – 25,6% (чаще встречается нарушение осанки – 46,0%; плоскостопие – 24,0%), далее – болезни нервной системы – 13,3% (вегетососудистая дистония – 68,5%), болезни органов пищеварения – 13,2% (дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) – 52,0%, функциональные расстройства пищеварения – 20,0%) [Долгих В.В. и др., 2013; Даренская М.А. и др., 2018]. Репродуктивное здоровье девушек Тофаларии характеризуется ранним началом половой жизни, высоким уровнем абортот и ИППП, а состояние шейки матки характеризуется высокой распространенностью эктопии цилиндрического эпителия на эктоцервиксе, часто сочетающейся с воспалительным процессом, что обусловлено, прежде всего, особенностями репродуктивного поведения [Колесникова Л.И. и др., 2013].

Эвенки (раннее название – тунгусы) – проживают на территории Катангского района, единственного в Иркутской области, имеющего статус территории Крайнего Севера. Районный центр – село Ербогачен. В XVII в. на территории жили только тунгусы, постепенно появились поселения якутов, в XVIII в. – русские крестьяне Туруханского монастыря. Еще раньше, в XVII в., русские казаки и промышленники основали ясачные зимовья для сбора ясака. Эвенки Катангского района до революции относились к Курейской и Кондогирской инородным управам, называли их соответственно названиям управ. Они имели родственные связи с эвенками Прибайкалья и северного Забайкалья, а также из соседнего Эвенкийского автономного округа [Сирина А.А., 2012].

В последнее десятилетие эвенки переселялись из мелких населенных пунктов в районный центр Ербогачен, где было больше возможностей найти работу и улучшить свои жилищные условия за счет выезжающих. Район имеет промыслово-сельскохозяйственную специализацию. Часть их мигрировала за пределы района – в соседнюю Эвенкию, а также в города и районные центры Иркутской области. В основном, катангские эвенки заняты в сельском хозяйстве, а также в сфере образования. По сравнению с 1989 г. численность работающих сократилась в два раза, в том числе штатных охотников – со 112 до 43, уменьшается также и число оленеводов [Курдюков В.Н., 2017].

По данным официальной статистики у детей эвенков уровень общей заболеваемости составил 4232,3 на 1000 детей, что незначительно выше среднеобластных показателей (4208,8‰). Первые ранговые места по частоте встречаемости занимают три класса болезней: болезни пищеварительной системы (гастриты, гастродуодениты, ДЖВП), второе место – патология костно-мышечной системы (нарушения осанки – 80,5%), третье – болезни органов дыхания (хронические риниты, аденоидиты, тонзиллиты, ларингиты) [Долгих В.В. и др., 2013].

Буряты – коренное население Бурятии, проживают в Иркутской области, Забайкальском крае, ряде городов Российской Федерации. Численность оценивается в 620 тыс. чел., в том числе: в Российской Федерации –

461389 человек [Официальный сайт Всероссийской переписи населения 2010 года]. Первые гипотезы относительно происхождения бурятского этноса возникли еще в XVIII веке, положив начало так называемой миграционной теории, согласно которой буряты появились в Прибайкалье из Восточной Монголии или с Алтая и Джунгарии [Зориктуев Б.Р., 2011]. Вероятно, что процесс формирования бурятского этноса завершился после вхождения Бурятии в состав России в XVII – начале XVIII века.

Исследования Томского НИИ медицинской генетики показали невысокое генетическое разнообразие в популяциях народов Восточной Сибири (буряты, эвенки, якуты). Выявлено невысокое генетическое разнообразие бурятского этноса, отсутствие интенсивного притока генов извне [Хитринская И.Ю. и др., 2003; Харьков В.Н. и др., 2014]. При изучении митохондриальной ДНК в субпопуляциях бурят установлено, что представители, проживающие в Бурятии (Улан-Удэ, села Курумкан, и Хурумша), образуют единую группу и расположены на древе обособленно ближе к группе Индии и Западной Азии; агинские буряты, проживающие в Читинской области, расположены на древе генетических взаимоотношений ближе к группе популяций американских индейцев [Хитринская, И.Ю. и др., 2001].

Исследования, проведенные Гомбоевой Н.Г., 2012 показали, что морфологические характеристики бурят более адекватны к природно-климатическим условиям Сибири и заключаются в брахиморфном строении тела и более высоком содержании жирового компонента. Рост бурят до прихода европейцев составлял 163,0–165,4 см, вес тела – 63,1–69,2 кг. В настоящее время средний рост бурят практически выровнялся со средним ростом русских (174,0; 175,3 см), что, возможно связано с процессами акселерации и метисации. Кроме того, имеет место грациализация скелета бурят, что может быть обусловлено изменением типа питания.

Одной из физиологических особенностей представителей бурятского этноса до недавнего времени являлся белково-липидный характер питания. Исторически сложившаяся система питания бурят включала два основных компонента: мясо домашнего скота и молочные продукты, дополнявшиеся в небольшом количестве продуктами охоты и собирательства.

Вероятно, что одной из форм адаптации к условиям региона является биологический полиморфизм, в частности наличие разных групп крови. По соотношению групп крови и резус-фактору русские и буряты имеют существенные различия. Так, у бурятского населения преобладают I и III группы крови с положительным резус – фактором, у русского населения – I и II группы крови, больший процент русских имеют отрицательный резус – фактор [Гомбоева Н.Г., 2012].

Проведены исследования наследственных основ многофакторных состояний в бурятской и русской этногруппах [Бардымова Т.П., 2007; Еремина Е.А., Кучер А.Н., 2011; Цыренов Т.Б. и др., 2012; Еремина Е.Р. и др., 2016]. Выявлено, что подверженность заболеваниям, характеризующимся

социальной значимостью и имеющим тяжелые осложнения (сахарный диабет, эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), сердечно-сосудистая патология, гестоз, хроническая обструктивная болезнь легких) у бурят и русских определяется спектром различных генетических маркеров [Ермина Е.А., Кучер А.Н., 2011; Иванова О.Н. и др., 2013].

Для бурят, наряду с невысокой распространенностью сахарного диабета, характерно более мягкое клиническое течение данного патологического состояния, отсутствие формирования атерогенной дислипидемии [Бардымова Т.П., 2007; Карлова Н.Г., 2005]. Получено, что включенность инсерционно-делеционного полиморфизма гена ApoA1 у подростков русской популяции определяет формирование проатерогенных нарушений при эссенциальной артериальной гипертензии, для подростков бурятского этноса представленный полиморфизм не ассоциирован с липидным обменом [Баирова Т.А., 2009, 2012]. Выявлены этнические различия в структуре факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС): у бурят дислипидемия имеет достоверно меньшее значение, а отягощенная наследственность и избыточная масса тела или ожирение – большее значение, по сравнению с русской группой больных ИБС [Цыреторова С.С. и др., 2015].

Отмечено, что пациенты коренной этногруппы обладают большей чувствительностью к антикоагулянтам, что проявляется более высокими значениями показателей гипокоагуляции в сравнении с пациентами европеоидной расы, что может служить причиной доброкачественного течения ИБС у пациентов монголоидной расы [Донирова О.С. и др., 2009; Губарь Т.К. и др., 2015].

Установлено, что общая частота женского бесплодия в республике Бурятия не зависит от этнической принадлежности [Ринчиндоржиева М.П., 2011]. При этом, частота маточного фактора бесплодия среди женщин бурятского этноса выше, чем у русских [Даржаев З.Ю., 2017]. Имеются данные, согласно которым риск осложнений во время беременности у представительниц бурятского этноса намного превышает показатели русских женщин [Спицына Н.Х. и др., 2007; Мангатаева М.Р., 2010]. Выяснено, что у представительниц бурятского этноса роды значительно чаще осложняются слабостью родовой деятельности, более высокой частотой оперативного родоразрешения и объемом кровопотери [Болотова Ц.Ц., 2005].

Обнаружено, что у подростков-бурят распространенность симптомов бронхиальной астмы существенно ниже, чем у русских подростков [Бато-жаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., 2011]. Согласно последним данным, полученным в НЦ ПЗСРЧ, выявлено, что среди подростков-бурят, проживающих в сельской местности Иркутской области, преобладает среднее, дисгармоничное и резко дисгармоничное физическое развитие, имеется тенденция к увеличению массы тела, значимо чаще встречаются болезни эндокринной системы, занимающие первое ранговое место по распространенности.

Глава 2. ОСОБЕННОСТИ АДАПТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У ПРЕДСТАВИТЕЛЬНИЦ КОРЕННЫХ НАРОДНОСТЕЙ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

На I этапе был проведен сравнительный анализ содержания гормонально-метаболических показателей в контрольных группах (практически здоровые) девушек подросткового возраста и женщин репродуктивного возраста, представительниц тофаларов, эвенков, бурят и девушек и женщин-европеоидов, проживающих рядом с исследуемыми этносами (нормальный уровень регуляции). В исследование были включены 69 девушек подросткового возраста (13–17 лет) и 54 женщины репродуктивного возраста (19–40 лет), проживающие на территории Иркутской области и принадлежащие к 3 этногруппам: тофалары, эвенки и буряты. Для сравнения были использованы данные 59 девушек и 50 женщин, представительниц европеоидов, проживающих на соответствующих территориях (рядом с тофаларами, эвенками и бурятами).

Набор материала для исследования осуществлялся в экспедиционных условиях, в местах компактного проживания коренных народностей на территории Иркутской области в пос. Алыгджер Нижнеудинского района, где проживает большинство тофаларов, пос. Ербогачен Катангского района, где сосредоточены эвенки, поселках Баяндай и Усть-Орда, г. Улан-Удэ – местах проживания бурят, при проведении комплексного обследования. В качестве групп сравнения были использованы данные европеоидов соответствующего возраста, проживающих на одной территории с исследуемыми этносами.

Этнические группы формировались с учетом длительности проживания на определенной территории (как минимум одно поколение) и генеалогического анамнеза (дети, имеющие в двух поколениях родителей одной этногруппы). Также этническая принадлежность определялась самоидентификацией с учетом элементов фенотипа ребенка.

Все девушки-подростки были осмотрены: педиатром, эндокринологом, акушером-гинекологом. Гинекологическое обследование у сексуально-активных девушек-подростков и женщин включало гинекологический осмотр, расширенную кольпоскопию с взятием мазков на микрофлору и онкоцитологию. По результатам обследования все девушки-подростки и женщины репродуктивного возраста на момент обследования не имели острых заболеваний и хронической соматической патологии, относились к 1 и 2 группам здоровья (практически здоровые).

В работе с обследуемыми соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (2000 г., 2013 ред.).

2.1. Изменения показателей системы нейроэндокринной регуляции у представительниц коренных народностей

Система нейроэндокринной регуляции обеспечивает индивидуальную реактивность организма, его адаптивные возможности. Нами была произведена оценка состояния гипофизарно-тиреоидной системы (по показателям – свободного трийодтиронина (ТЗсв.), трийодтиронина (ТЗ), свободного тироксина (Т4св.), тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ) и их соотношениям – ТЗ/ТЗсв., Т4/Т4св., Т4св./ТТГ, Т4/ТЗ), а также изменений уровня пролактина и кортизола в крови (Рисунок 1, 2, 3, 4, 5, 6).

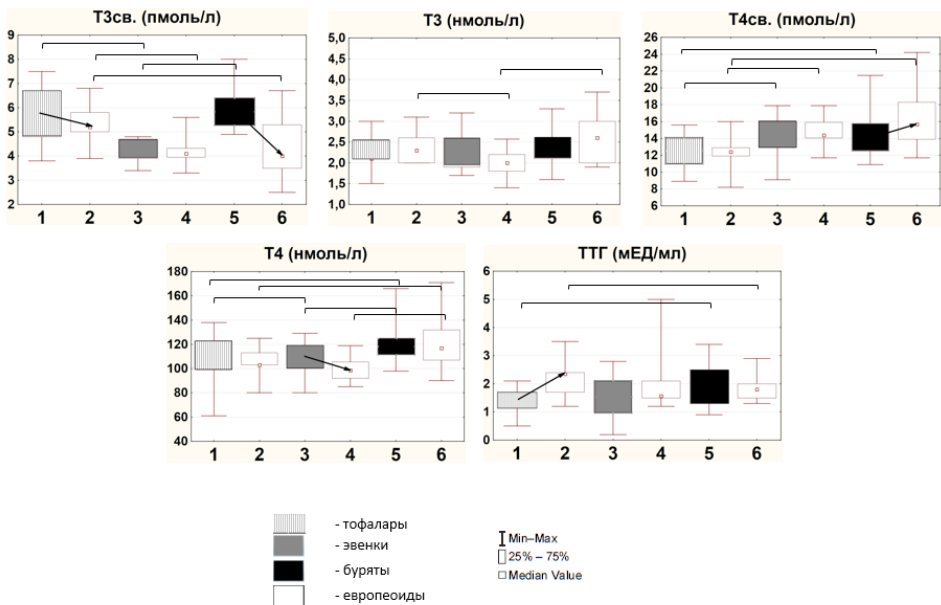


Рисунок 1 – Изменения содержания гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у девушек, представительниц коренных народностей Восточной Сибири (1 – тофалары; 3 – эвенки; 5 – буряты), в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с этносами (2, 4, 6) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

Этнические аспекты метаболических реакций женщин при дисрегуляционной патологии

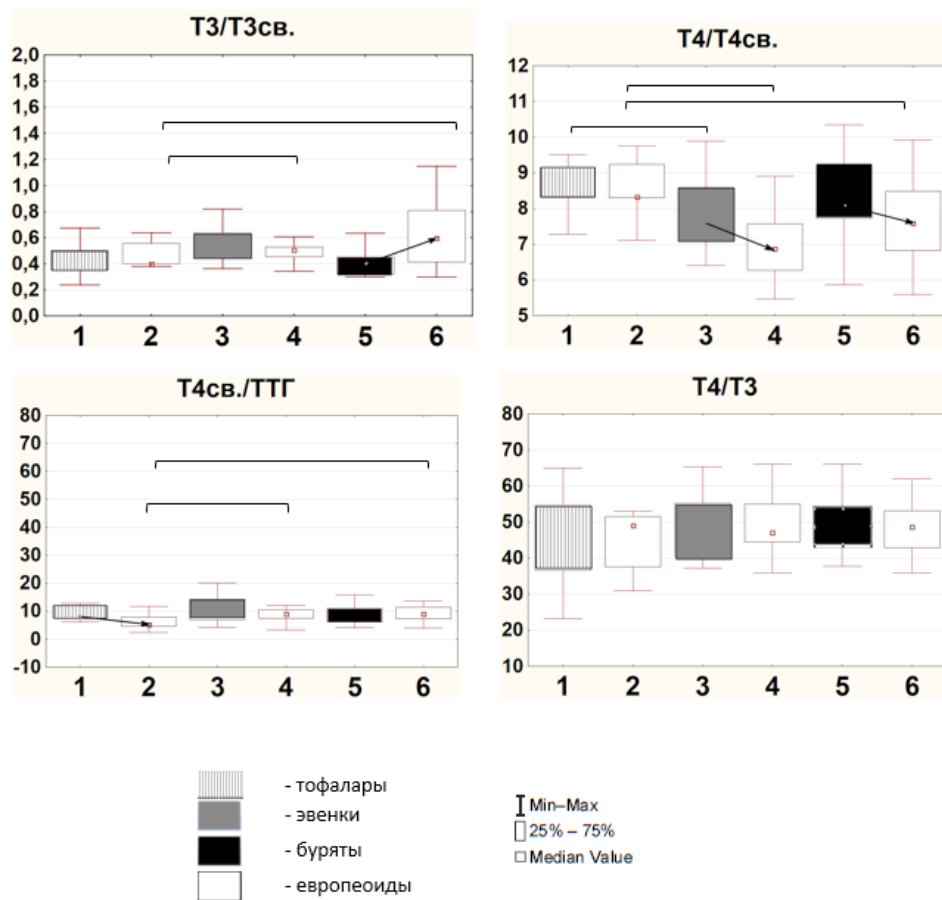


Рисунок 2 – Изменения соотношений показателей гипоталарно-тиреоидной системы у девушек, представительниц коренных народностей Восточной Сибири (1 – тофалары; 3 – эвенки; 5 – буряты), в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с этносами (2, 4, 6) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

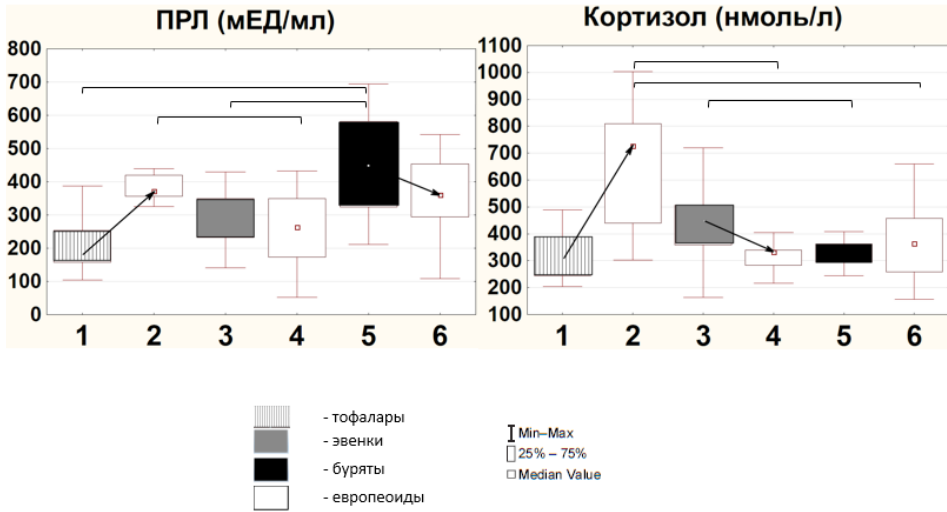


Рисунок 3 – Уровень пролактина и кортизола у девушек, представительниц коренных народностей Восточной Сибири (1 – тофалары; 3 – эвенки; 5 – буряты), в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с этносами (2, 4, 6) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

Девушки

У девушек тофаларского и бурятского этносов, в сравнении с европеоидами, отмечались повышенные значения метаболически активной свободной фракции трийодтиронина (повышенные значения ТЗсв. у тофаларок (на 19%, $p=0,0351$) и буряток (на 32%, $p<0,0001$)). Данный факт может свидетельствовать о компенсаторной реакции щитовидной железы, что влечет за собой активацию энергетических и метаболических ресурсов в регионе с йоддефицитом.

Кроме того, у девушек-тофаларок были выявлены более низкие значения уровня ТТГ на 40% ($p<0,0001$), при неизменном уровне Т3, Т4 и Т4св. по сравнению с девушками-европеоидами (Рисунок 1). В группе эвенкиек значимые изменения были связаны с повышенным уровнем тироксина ($p=0,0077$) в сравнении с европеоидами. У девушек-буряток по отношению к европеоидам отмечалось сниженное содержание Т4св. на 10% ($p=0,0229$).

Соотношения показателей гипотазарно-тиреоидного звена могут быть использованы для оценки тиреоидного статуса. Так, у тофаларок отмечались более высокие значения соотношения Т4св./ТТГ – на 68,35% ($p=0,0016$) по сравнению с европеоидами, у эвенкиек – Т4/Т4св. – на 14,37% ($p=0,0038$), в группе девушек-буряток в сравнении с европеоидами выявлены сниженные значения Т3/ТЗсв. на 31,75% ($p=0,0001$) и повышенные Т4/Т4св. на 8% ($p=0,0451$) (Рисунок 2). Возможно, у тофаларок происходит снижение активности гипотазарного отдела гипотазарно-тиреоидной си-

стемы в отличие от девушек-европеоидов, при этом более высокие значения соотношения Т4св. к ТТГ свидетельствуют о большей стабильности в системе регуляции между щитовидной железой и гипофизом. У эвенкиек выявленные изменения говорят о том, что тиреоидный гомеостаз поддерживается за счет Т4, менее активного гормона по сравнению с Т3. Йодсодержащие гормоны щитовидной железы – трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) обладают в основном одинаковым действием, однако Т3 (3,5,3' – трийодтиронин) во много раз активнее Т4 (3,5,3',5' – тетраiodтиронина), эффекты которого развиваются к тому же спустя более длительный латентный период [Kaloumenou I. et al., 2010; Aldrimer M. et al., 2012].

Известно, что Т4 превращается в Т3 в периферических тканях путем дейодирования, в связи с чем, рассматривается как прогормон «настоящего» гормона Т3. Повышенные значения Т3св. и более низкое соотношение Т3/Т3св. в группе буряток по сравнению с девушками – европеоидами подтверждают реализацию тиреоидной функции за счет свободного Т3 в группе коренных жительниц Сибири. Наши данные согласуются с результатами других исследований, согласно которым у коренных народов отмечается повышенная активность щитовидной железы, позволяющая некоторым исследователям высказать предположение о наличии генетически обусловленных программ реагирования на воздействие факторов внешней среды [Бичкаева Ф.А. и др., 2016; Самсонова М.И., 2012; Громова Г.Г., Бурмасова А.В., 2016].

В исследуемых группах нами также были зарегистрированы статистически значимые различия в содержании пролактина и кортизола, то есть гормонов, которые активно участвуют в механизмах стресса (Рисунок 3). Изменения данных показателей у девушек-тофаларок заключались в более низком уровне ПРЛ (на 81%, $p < 0,0001$, по отношению к европеоидам) и кортизола (на 48,17%, $p < 0,0001$, по отношению к европеоидам). Обращают на себя внимание верхние границы значений кортизола у европеоидов, проживающих рядом с тофаларами, что свидетельствует о повышенном влиянии стрессовых факторов на представительниц данной группы. В остальных группах изменения были несколько иными. В группе эвенкиек в сравнении с европеоидами был выявлен повышенный уровень кортизола (на 35,62%, $p = 0,0150$), а у девушек-буряток – повышенный уровень ПРЛ (на 25,27%, $p = 0,0202$). Известно, что подростковый период является критическим этапом онтогенеза, характеризующимся высокой чувствительностью организма к средовым факторам и функциональным напряжением многих систем и механизмов регуляции [Коколина В.Ф., 2001].

Вероятно, что повышенные концентрации кортизола у эвенков и пролактина у бурят можно трактовать в качестве адаптивных реакций при перестройке метаболизма в период становления репродуктивной системы.

Вероятно, повышение уровня кортизола может быть вызвано как снижением чувствительности рецепторного аппарата к этому гормону, что имеет место в нагрузочных тестированиях, так и активизацией глюкокор-

тикоидной функции коры надпочечников в условиях сурового климата. Наши данные согласуются с результатами, полученными при обследовании девушек-нанаек и европеоидов Хабаровского края, у которых в пубертатном периоде также регистрировались высокие значения кортизола [Самсонова М.И. и др., 2012].

Сравнительный анализ показателей гипофизарно-тиреоидной системы между девушками коренных народностей выявил наиболее высокие значения ТЗсв. у тофаларок (статистически значимые различия с эвенкийками, $p < 0,0001$) и наименьшие у эвенкиек (статистически значимые различия с бурятками, $p < 0,0001$) (Рисунок 1). При этом, в группе тофаларок отмечалось сниженное содержание Т4св. (значимость различий с эвенкийками, $p = 0,0289$ и бурятками, $p = 0,0060$). У девушек-подростков бурятского этноса были зарегистрированы наибольшие значения показателя Т4 (статистически значимые различия с тофаларками, $p = 0,0400$ и эвенкийками, $p = 0,0172$) и ТТГ ($p = 0,0037$, с тофаларками). Соотношение Т4/Т4св. значительно повышалось у тофаларок (по сравнению с эвенкийками, $p = 0,0107$), Т3/ТЗсв. у эвенкиек (по сравнению с бурятками, $p = 0,0049$) (Рисунок 2).

Интересным представляется факт повышенного уровня ПРЛ опять же у буряток (на 109,77% выше по сравнению с тофаларками, $p < 0,0001$ и на 28,75% выше по сравнению с эвенкийками, $p = 0,0388$) (Рисунок 3).

Максимальные значения кортизола были установлены у эвенкиек (статистически значимые различия с бурятками, $p = 0,0323$) (Рисунок 3).

Различия обнаруживались также между группами европеоидов. В данном случае мы можем говорить о влиянии суровых климатических условий на показатели гипофизарно-тиреоидной системы. У европеоидов, проживающих рядом с тофаларами отмечались повышенные значения ТЗсв. (в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с эвенками, $p < 0,0001$ и рядом с бурятами, $p = 0,0127$) и ТТГ (в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с бурятами, $p = 0,0149$) и сниженные уровни Т4св. (в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с эвенками, $p = 0,0002$ и бурятами, $p < 0,0001$) (Рисунок 1). В группе европеоидов, проживающих рядом с эвенками, отмечались более низкие значения Т3 ($p = 0,0007$) и Т4 ($p = 0,0001$) по сравнению с европеоидами, проживающими рядом с бурятами.

Можно заключить, что у девушек, представительниц различных этнических групп коренных народностей и девушек – европеоидов уже в подростковом периоде отмечается своя специфическая структура нейроэндокринной регуляции. При этом, у тофаларок и буряток изменения в гипофизарно-тиреоидной системе происходят преимущественно за счет метаболически активных свободных фракций, у эвенкиек – за счет тироксина. Межэтнические различия свидетельствуют о максимальных уровнях свободного трийодтиронина у тофаларок и минимальных – у эвенкиек, высокого уровня пролактина – у буряток. Повышенная активность коры надпочечников отмечалась в группе европеоидов, проживающих рядом с

тофаларами и у девушек-эвенкиек, увеличение пролактинергической активности было выявлено у девушек-буряток.

Женщины

В результате исследования показателей системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, установлено, что тофаларки по сравнению с европеоидами имеют более низкие уровни Т3 (на 24% ниже, $p=0,0065$) и ТТГ (на 48,5% ниже, $p=0,0001$) (Рисунок 4). Также в данной группе отмечаются повышенные значения Т4/Т4св. (на 11% выше, $p=0,0203$), Т4св./ТТГ (на 107,33% выше, $p=0,0227$) и Т4/Т3 (на 20% выше, $p=0,0370$) (Рисунок 5). Можно предположить снижение активности гипофизарного отдела в данной группе и уменьшение конверсии Т4 в Т3, что указывает на то, что тиреоидный гомеостаз у представительниц тофаларов поддерживается за счет менее активного Т4. Наши данные согласуются с результатами исследования активности гипофизарно-тиреоидной системы у народностей, проживающих на северных территориях [Andersen S. et al., 2012].

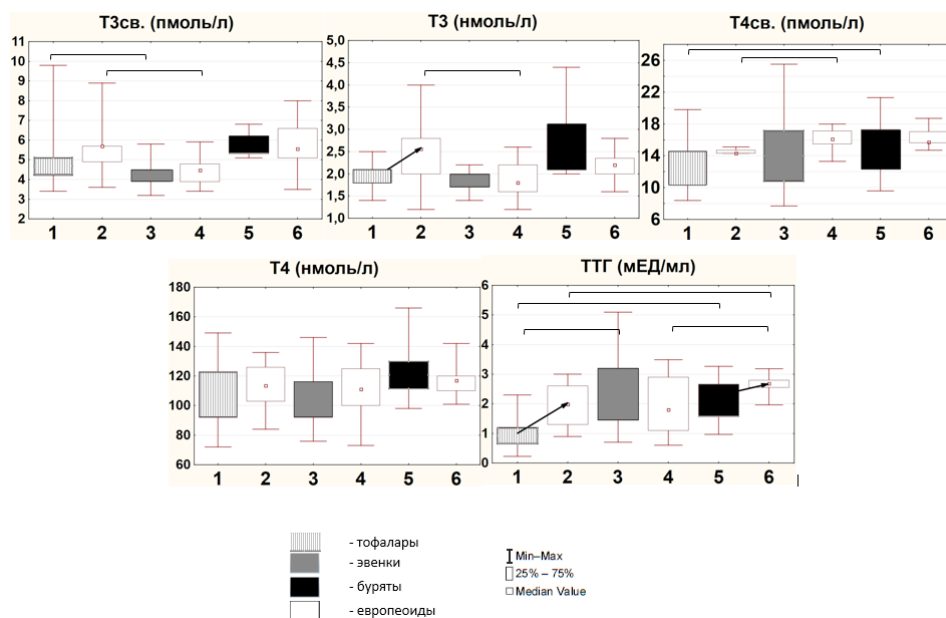


Рисунок 4 – Изменения содержания гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у женщин, представительниц коренных народностей Восточной Сибири (1 – тофалары; 3 – эвенки; 5 – буряты), в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с этносами (2, 4, 6) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

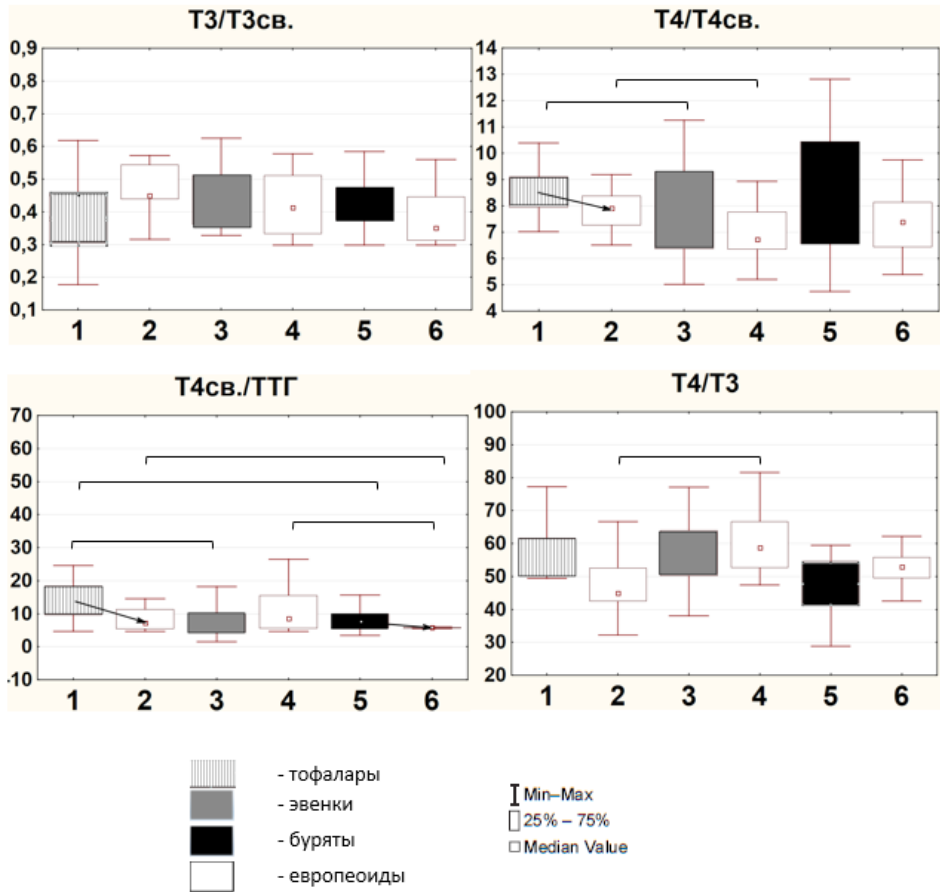


Рисунок 5 – Изменения соотношений показателей гипофизарно-тиреоидной системы у женщин, представительниц коренных народностей Восточной Сибири (1 – тофалары; 3 – эвенки; 5 – буряты), в сравнении с европейцами, проживающими рядом с этносами (2, 4, 6) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

При сравнении с девушками-тофаларками отмечены сниженные значения Т3 (в 1,31 раза ниже, $p=0,0153$) и повышенные значения соотношения Т4/Т3 (в 1,23 раза выше, $p=0,0133$) в группе женщин.

У женщин эвенкийской этногруппы с группой европейцев статистически значимых различий в показателях гипофизарно-тиреоидной системы и их соотношений выявлено не было ($p>0,05$). В тоже время в сравнении с девушками-эвенкийками различия наблюдались в отношении Т3 (в 1,40 раза ниже, $p=0,0374$), ТТГ (в 1,59 раз выше, $p=0,0178$) и соотношения Т4/Т3 (в 1,24 раза выше, $p=0,0102$) у женщин-эвенкиек.

В группе женщин-буряток статистически значимые различия касались показателей ТТГ (на 24,5% ниже, $p=0,0040$) и соотношения Т4св./ТТГ (на

51,3% выше, $p=0,0055$) относительно европеоидов (Рисунок 4,5). В сравнении с девушками-бурятками отмечалось статистически значимо более низкое содержание ПРЛ в 1,27 раз ($p=0,0241$). Данные изменения могут свидетельствовать об устойчивых взаимоотношениях параметров гипофизарно-тиреоидной системы у представительниц данной группы, что позволяет поддерживать тиреоидный гомеостаз на должном уровне. Подобные результаты были получены в популяции якутов и имели зависимость от гендерного и сезонного факторов [Levy S.V. et al., 2013]. В сравнении с подростковым периодом, значимых изменений зарегистрировано не было ($p>0,05$).

В группах тофаларок и эвенкиек в сравнении с европеоидами нами не было выявлено статистически значимых различий в содержании пролактина и кортизола ($p>0,05$) (Рисунок 6). У буряток в сравнении с европеоидами отмечалось более низкое содержание пролактина (на 21% ниже, $p=0,0370$) (Рисунок 6).

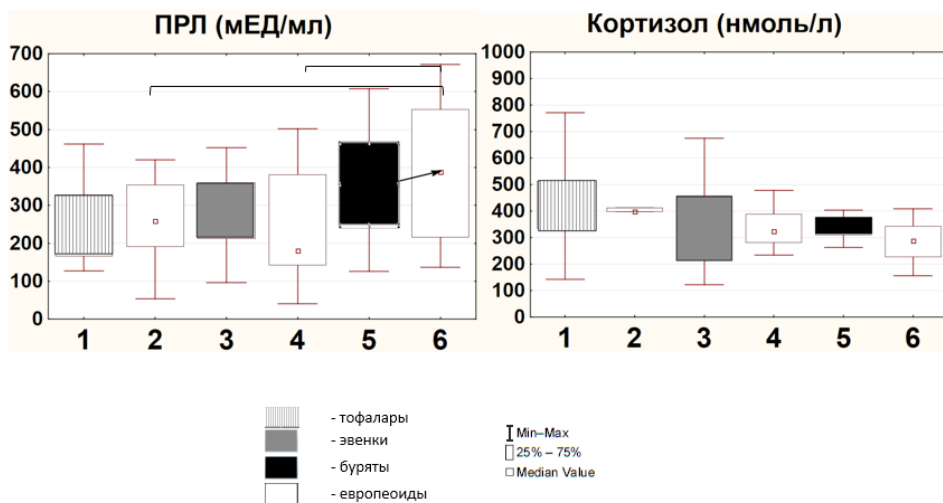


Рисунок 6 – Уровень пролактина и кортизола у женщин, представительниц коренных народностей Восточной Сибири (1 – тофалары; 3 – эвенки; 5 – буряты), в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с этносами (2, 4, 6) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

Сравнительный анализ показателей гипофизарно-тиреоидной системы между женщинами коренных народностей выявил наиболее высокие значения ТЗсв. (статистически значимые различия с эвенкийками, $p=0,0480$) и наименьший уровень ТТГ у тофаларок (статистически значимые различия с эвенкийками, $p=0,0004$ и бурятками, $p<0,0001$) (Рисунок 4). При этом в данной группе выявлены повышенные значения соотношения Т4св./ТТГ (статистически значимые различия с эвенкийками, $p=0,0194$ и бурятками, $p=0,0004$) (Рисунок 5). Максимальные значения Т4св. были зафиксирова-

ны у женщин бурятского этноса (статистически значимые различия с тофаларками, $p=0,0195$). Уровни ПРЛ и кортизола не имели межэтнических различий ($p>0,05$) (Рисунок 6).

Среди европеоидов также были выявлены некоторые различия в гормональном статусе. У европеоидов, проживающих рядом с тофаларами отмечались повышенные значения ТЗсв. ($p=0,0025$), ТЗ ($p=0,0076$), соотношения Т4/Т4св. ($p=0,0044$) и сниженные Т4св. ($p=0,0055$), Т4/ТЗ ($p=0,0043$) в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с эвенками (Рисунки 4,5). Содержание ПРЛ увеличивалось в группе женщин-европеоидов, проживающих рядом с бурятами (статистически значимые различия с европеоидами, проживающими рядом с тофаларами, $p=0,0110$ и рядом с эвенками, $p=0,0120$) (Рисунок 6).

Можно заключить, что с возрастом у тофаларок и эвенкиек гормональные процессы в щитовидной железе снижаются, при этом у эвенкиек реактивность гипофизарно-тиреоидной системы в сравнении с европеоидами не меняется, у тофаларок и буряток происходит снижение активности гипофизарного отдела.

2.2. Особенности липидного метаболизма у представительниц коренных народов Восточной Сибири

Для анализа состояния липидного обмена у девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста всех изучаемых групп оценивали уровень общего холестерина (ОХС), триацилглицеролов (ТАГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности ХСЛПНП, холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП), а также коэффициент атерогенности (КА), представляющий собой отношение разности ОХС и ХС ЛПВП к ХСЛПВП (Рисунки 7, 8).

Девушки

Проведенное нами исследование липидного обмена у девушек-подростков различных этнических групп, обнаружило, что содержание показателей не выходило за рамки общепринятых возрастных норм [Денисова Д.В., 2009].

При сравнительном анализе изучаемых показателей у тофаларок и их сверстниц-европеоидов были обнаружены более низкие значения ОХС (в 1,3 раза ниже, $p<0,0001$), ХСЛПНП (в 1,61 раз ниже, $p=0,0001$) и КА (в 1,44 раза ниже, $p=0,0024$) у девушек тофаларского этноса (Рисунок 7). Сходная тенденция в отношении параметров липидного обмена обнаружена у эвенкиек ($p>0,05$), при этом в данной группе отмечались сниженные показате-

ли ХСЛПВП (в 1,13 раз, $p=0,0086$) по отношению к европеоидам. У буряток значительно сниженные по сравнению с европеоидами значения отмечались по практически всем параметрам липидного метаболизма (ОХС (в 1,28 раз, $p<0,0001$), ТАГ (в 1,68 раз, $p=0,0009$), ХСЛПНП (в 1,36 раз, $p=0,0001$), ХСЛПОНП (в 1,71 раз, $p<0,0001$), КА (в 1,29 раз, $p=0,0033$)) (Рисунок 7).

Вследствие того, что оптимальным значением ОХС для подросткового возраста, согласно международным критериям NCEP-peds (1992), является 4,4 ммоль/л, можно проследить, что в данную группу попадают девушки, представительницы тофаларов и бурят.

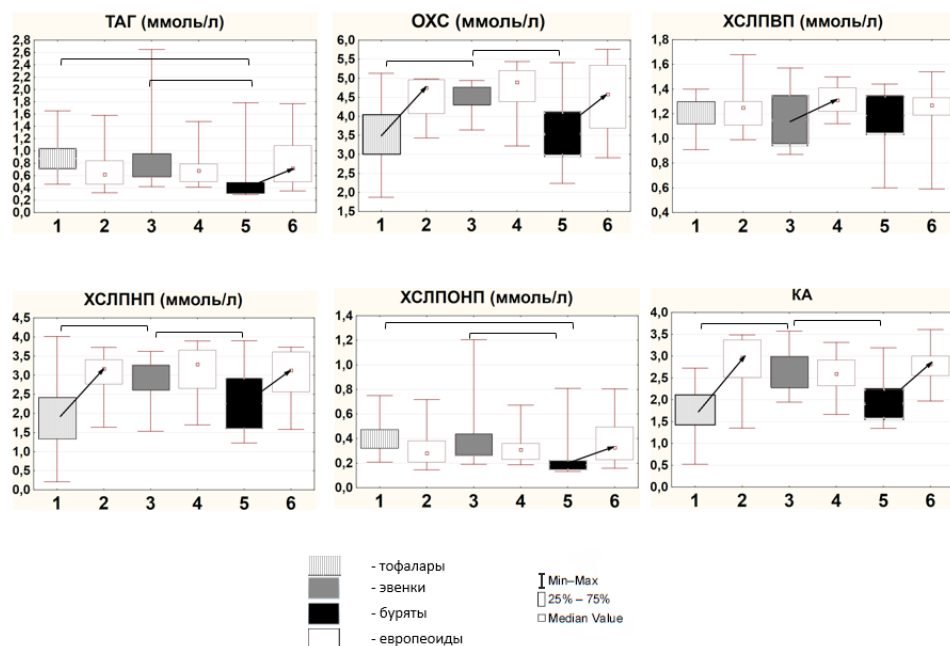


Рисунок 7 – Особенности липидного метаболизма у девушек, представительниц коренных народностей Восточной Сибири (1 – тофалары; 3 – эвенки; 5 – буряты), в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с этносами (2, 4, 6) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

Представительницы эвенкийского этноса, а также европеоиды попадают в группу пограничного уровня холестерина (4,4–5,1 ммоль/л). В соответствии с этим, отмечаются повышенные значения ХСЛПНП и КА в данных группах. Как показано в исследовании Денисовой Д.В. (2009) возрастные изменения содержания ОХС у детей заключаются в увеличении данного показателя к первому году жизни (за счет фракций ХСЛПОНП и ХСЛПНП); незначительном снижении уровня ОХС к раннему подростковому возрасту; постепенному росту до уровня, характерного для взрослого человека в позднем пубертате. В конце пубертатного периода фор-

мируется липидный профиль, как правило, характерный для взрослых. А повышение холестерина в подростковом возрасте является предиктором гиперхолестеринемии у взрослых. Снижение атерогенных фракций, вероятно, обусловлено особенностями метаболизма коренных народностей, так называемым адаптивным типом, имеющим тесную взаимосвязь с этнической компонентой. Кроме того, установлено, что поддержание прочности структуры клеточной мембраны у детей и подростков коренных народов осуществляется за счет структурных фосфолипидов, устойчивых к окислению (сфингомиелинов), а не фракций холестерина, как у взрослого населения [Колодяжная Т.А., 2005].

Максимальный уровень ОХС (статистически значимые различия с тофаларками, $p < 0,0001$ и бурятками, $p < 0,0001$), ХСЛПНП (статистически значимые различия с тофаларками, $p = 0,00007$ и бурятками, $p = 0,0003$) и КА (статистически значимые различия с тофаларками, $p = 0,0006$ и бурятками, $p = 0,0003$) был показан у эвенкиек (Рисунок 7). При этом повышенные значения ТАГ и ХСЛПОНП отмечались у тофаларок (значимость с бурятками, $p < 0,0001$ и $p < 0,0001$) и эвенкиек (значимость с бурятками, $p = 0,0006$ и $p = 0,0006$) (Рисунок 7). Статистически значимых различий по показателям липидного обмена между группами европеоидов, проживающих на разных территориях получено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, у девушек, представительниц коренных народностей тофаларов и бурят отмечаются более низкие концентрации атерогенных фракций холестерина, у эвенкиек и европеоидов – нарастание уровня холестерол-содержащих компонентов крови.

Женщины

Далее был проведен сравнительный анализ показателей липидного обмена в группах женщин, представительниц различных этнических групп.

Нами не было выявлено статистически значимых различий между показателями женщин-тофаларок, эвенкиек и европеоидов, проживающих рядом ($p > 0,05$) (Рисунок 8). Необходимо отметить повышенные концентрации атерогенных фракций липидов (верхние границы нормы) в группах женщин-эвенкиек, проживающих рядом с ними европеоидов, а также европеоидов, проживающих рядом с тофаларами. Данные по тофаларам согласуются с результатами исследований о более низких значениях атерогенных фракций у коренных народов Севера [Манчук В.Т., Надточий Л.А., 2012]. Повышенные уровни ОХС (верхние границы нормы) у эвенкиек при этом сопровождаются более высокими значениями ХСЛПВП, что не приводит к увеличению КА. Наши данные подтверждают результаты исследования характера изменений липидного метаболизма у представительниц данной народности [Уварова Т.Е. и др., 2012].

Дизрегуляционные реакции липидного обмена наблюдаются у женщин-европеоидов, что выражается ростом значений КА (Рисунок 8). В различных исследованиях основное внимание уделяется повышению уровня общего холестерина и его атерогенной фракции – ХСЛПНП, а также снижению содержанию ХСЛПВП [Кумскова Е.М. и др., 2012]. Известно, что повышенный уровень ХСЛПНП в плазме крови приводит к быстрому развитию атеросклероза и является предиктором развития этого заболевания [Ланкин В.З. и др., 2008; Титов В.Н., 2008; Титов В.Н., 2009]. В настоящее время известно также, что атеросклероз может развиваться не только при гиперхолестеринемии, но и других вариантах дислипидемии [Липовецкий Б.М., 2013].

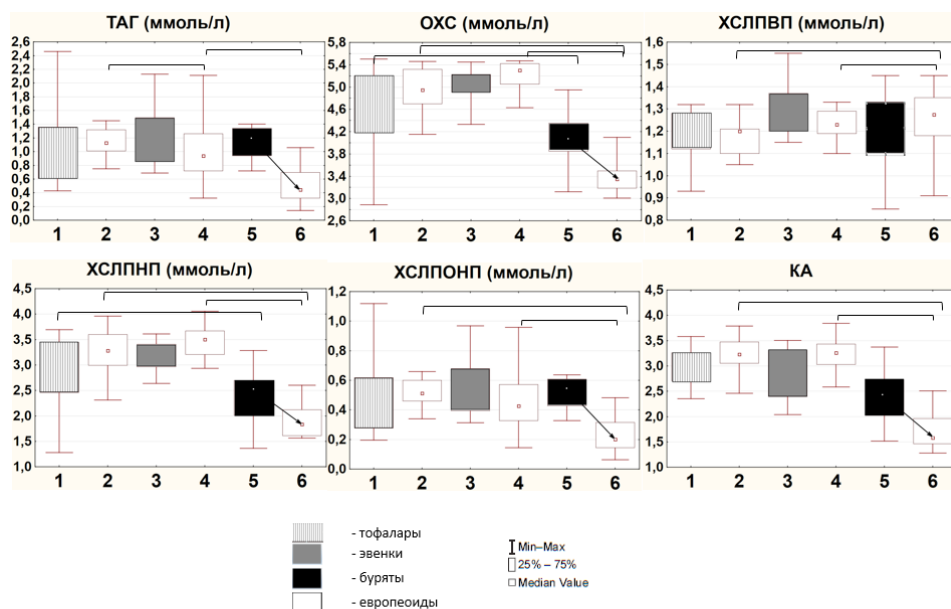


Рисунок 8 – Особенности липидного метаболизма у женщин, представительниц коренных народностей Восточной Сибири (1 – тофалары; 3 – эвенки; 5 – буряты), в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с этносами (2, 4, 6) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

В возрастном аспекте изменения в липидном спектре касались повышенных значений ОХС (в 1,33 раз, $p=0,0002$), ХСЛПНП (в 1,57 раз, $p=0,0004$) и КА (в 1,49 раз, $p=0,0009$) – у женщин-тофаларок и более высокого уровня ОХС (в 1,12 раз, $p=0,0001$) и ХСЛПВП (в 1,11 раз, $p=0,0450$) у женщин-эвенкиек в сравнении с подростками. Общий холестерол, как метаболит, выполняет важнейшие биологические функции, является компонентом мембранных структур, участвует в биосинтезе стероидных гормонов и предшественника витамина ДЗ, желчных кислот. Однако, нарушение его превращения в составе плазменных липопротеидов (ХСЛПНП

и ХСЛПОНП) является одним из триггерных механизмов атеросклероза [Титов В.Н., 2009]. Повышенные значения ХСЛПНП у женщин изучаемых этносов в возрастном аспекте могут иметь и адаптивный характер, за счет участия данного показателя в процессах липопероксидации [Меньшикова Е.Б. и др., 2017]. Способность ХСЛПНП сорбировать органические гидроперекиси позволяет рассматривать их в качестве антиоксидантов, прерывающих цепные процессы ПОЛ на стадии разветвления, а также в качестве субстратов окисления.

Метаболические изменения другого плана мы наблюдали у женщин бурятского этноса. В этой группе были зафиксированы многочисленные статистически значимые различия по отношению к европеоидам, которые заключались в: более высоком уровне ОХС (в 1,22 раза, $p < 0,0001$), ТАГ (в 2,15 раз, $p < 0,0001$), ХСЛПНП (в 1,28 раз, $p = 0,0003$), ХСЛПОНП (в 2,13 раз, $p < 0,0001$) и, соответственно, КА (в 1,46 раз, $p = 0,0002$) (Рисунок 8). Сравнительный анализ возрастных изменений липидного статуса у буряток показал повышенный уровень ОХС (в 1,14 раз выше, $p = 0,0088$), ТАГ (в 2,38 раз выше, $p < 0,0001$), ХСЛПОНП (в 2,43 раза выше, $p < 0,0001$) и КА (в 1,21 раз выше, $p = 0,0438$) у женщин репродуктивного возраста в сравнении с подростками.

При этом данные изменения имели место в рамках нормативных значений и оставались ниже соответствующих параметров остальных этнических групп. Так, были показаны сниженные уровни ОХС ($p = 0,0178$) и ХСЛПНП ($p = 0,0172$) относительно тофаларок (Рисунок 8).

Сходная направленность липидного обмена отмечалась у женщин-европеоидов, проживающих рядом с тофаларами и эвенками, отличий по основным показателям зафиксировано не было ($p > 0,05$). Вследствие чего, данные группы обнаруживали сходные различия с группой европеоидов, проживающих рядом с бурятами: более высокие уровни ОХС ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$), ТАГ ($p < 0,0001$ и $p = 0,0006$), ХСЛПНП ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$), ХСЛПОНП ($p < 0,0001$ и $p = 0,0006$) и КА ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$) (Рисунок 8).

Таким образом, в сравнении с европеоидами, в группе женщин-буряток отмечалось увеличение активности липидного метаболизма, у тофаларок и эвенкиек различий не наблюдалось. С возрастом содержание атерогенных фракций холестерина в крови увеличивается во всех этнических группах, у европеоидов имеет место значительное повышение коэффициента атерогенности.

2.3. Состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в различных этнических группах

О состоянии процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы судили по изменению содержания в крови следующих показателей: субстратов ПОЛ с изолированными двойными связями (Дв.св.),

продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), ТБК-активных продуктов (ТБК-АП); компонентам системы АОЗ: общей АОА крови; активности ферментативного (СОД, GSSG, GSH, GSH/GSSG) и неферментативного (α -токоферол, ретинол) звеньев антиоксидантной защиты (Рисунки 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Девушки

Состояние процессов перекисного окисления липидов

Согласно данным, представленным на рисунке 9, у девушек-тофаларок содержание субстратов с Дв.св. оставалось на уровне европеоидов, средние значения первичных продуктов липопероксидации – ДК были повышенными в 1,5 раза ($p=0,0009$), а вторичных продуктов (КД и СТ) пониженными в 1,39 раз ($p=0,0044$) относительно таковых значений де-

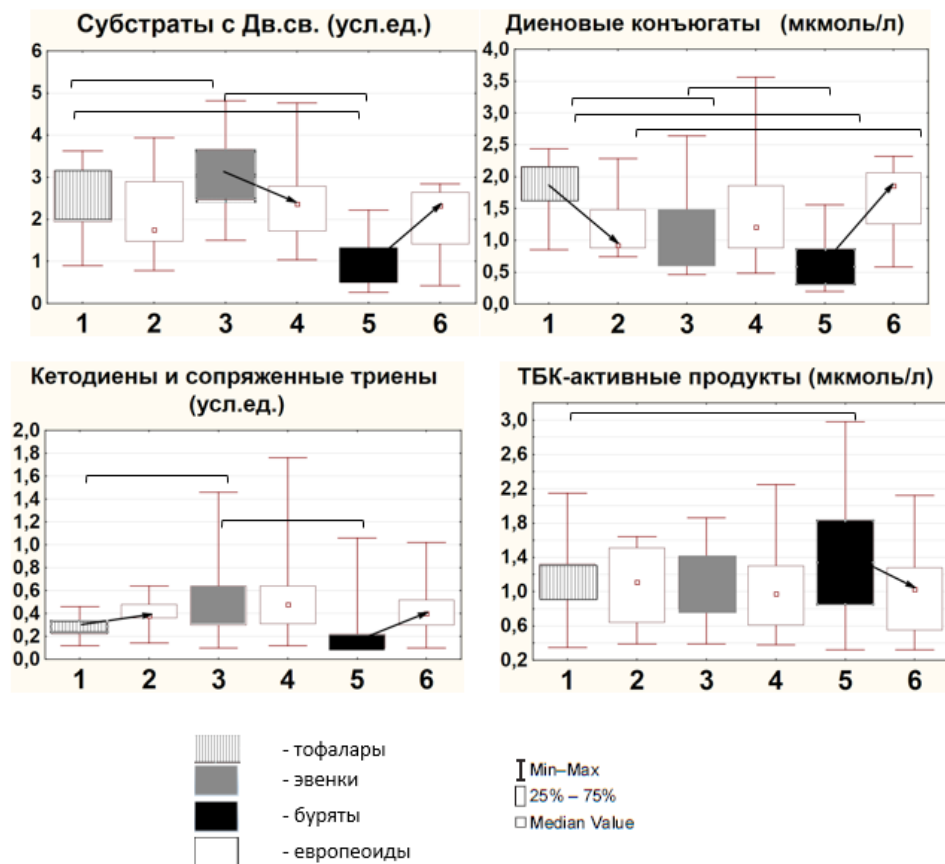


Рисунок 9 – Сравнительная характеристика субстратов и продуктов ПОЛ в группах девушек-подростков различных этнических групп (1 – тофалары; 3 – эвенки; 5 – буряты), в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с этносами (2, 4, 6) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

вушек-европеоидов, при этом в содержании ТБК-активных продуктов разницы не наблюдалось ($p > 0,05$). У эвенкиек в сравнении с девушками-европеоидами, было выявлено более высокое содержание субстратов с Дв.св. в 1,3 раза ($p = 0,0137$), при отсутствии значимых изменений в уровне продуктов липопероксидации (Рисунок 9). В группе девушек-буряток наблюдалось более низкое содержание субстратов с Дв.св. в 1,97 раз ($p < 0,0001$), ДК – в 2,41 раза ($p < 0,0001$), КД и СТ – в 2,10 раз ($p = 0,0003$), а средний уровень ТБК-активных продуктов оставался повышенным в 1,53 раза ($p = 0,0074$) относительно аналогичных составляющих липоперекисных процессов европеоидов (Рисунок 9). Доказано, что у народностей, проживающих на северных территориях, то есть в условиях хронического напряжения регуляции, в энергообеспечении организма возрастает роль липидного обмена [Манчук В.Т., Надточий Л.А., 2012].

У девушек-тофаларок и эвенкиек, которые относятся к северным народностям, происходит активация процессов липопероксидации на первоначальных этапах, без накопления токсичных ТБК-активных продуктов. Известно, что структурно-функциональное состояние биомембран эритроцитов у коренных жителей характеризуется снижением величины окисляемости, и, соответственно, большей устойчивости к деструктивным процессам [Зайцева О.И. и др., 2008]. В тоже время у девушек-буряток по отношению к европеоидам имеет место накопление конечных ТБК-активных продуктов. Данный факт может служить показателем, как адаптации, так и дизрегуляции. Известно, что повышение уровня конечных продуктов ПОЛ может приводить к нарушению проницаемости мембран и дальнейшим изменениям в структуре и функциональном состоянии клетки [Меньщикова Е.Б. и др., 2006].

Сравнительный анализ содержания продуктов ПОЛ в группах девушек коренных народностей показал, что у девушек-тофаларок имели место более низкие уровни субстратов с Дв.св. ($p = 0,0496$) относительно показателей эвенкиек, но более высокие в сравнении с бурятками ($p < 0,0001$). Уровень ДК в данной группе имел максимальные значения ($p = 0,0005$ относительно эвенкиек и $p = 0,0280$ относительно буряток). Группа эвенкиек отличалась от остальных по среднему содержанию КД и СТ, которые в данной группе девушек были более высокими, чем у тофаларок ($p = 0,0281$) и буряток ($p = 0,0007$). Повышенное содержание конечных ТБК-активных продуктов отмечено у девушек-буряток, в отличие от тофаларок ($p = 0,0447$) (Рисунок 9).

Статистически значимых различий в группах европеоидов выявлено было немного, и касались они только более высоких значений ДК ($p = 0,0203$) у девушек-европеоидов, проживающих рядом с бурятками, относительно европеоидов, проживающих рядом с тофаларками.

Состояние антиоксидантной защиты

Доказано, что результат адаптивных преобразований метаболизма в ответ на возмущающие факторы внешней среды, в развитии которых за-

действованы активные формы кислорода, во многом определяется адекватностью сопряженного возрастания активности основных антиоксидантов.

У тофаларок в системе антиоксидантной защиты значимость различий была установлена по показателям: общей АОА – в 1,45 раз выше ($p=0,0006$), α -токоферолу – в 1,29 раз выше ($p=0,0227$) и ретинолу – в 1,34 раза выше ($p=0,0420$) в сравнении с европеоидами, в отношении средних значений остальных показателей, отличий зарегистрировано не было (Рисунок 10).

Изменения в спектре антиоксидантов в группе эвенкиек касались содержания α -токоферола (в 1,29 раз выше, $p=0,0136$), внутриклеточного содержания восстановленной (в 1,28 раз выше, $p=0,0012$) и окисленной ($p=0,0387$) формы глутатиона, а также соотношения GSH/GSSG (в 1,42 раза выше, $p=0,0002$) относительно соответствующих параметров девушек-европеоидов (Рисунки 10, 11).

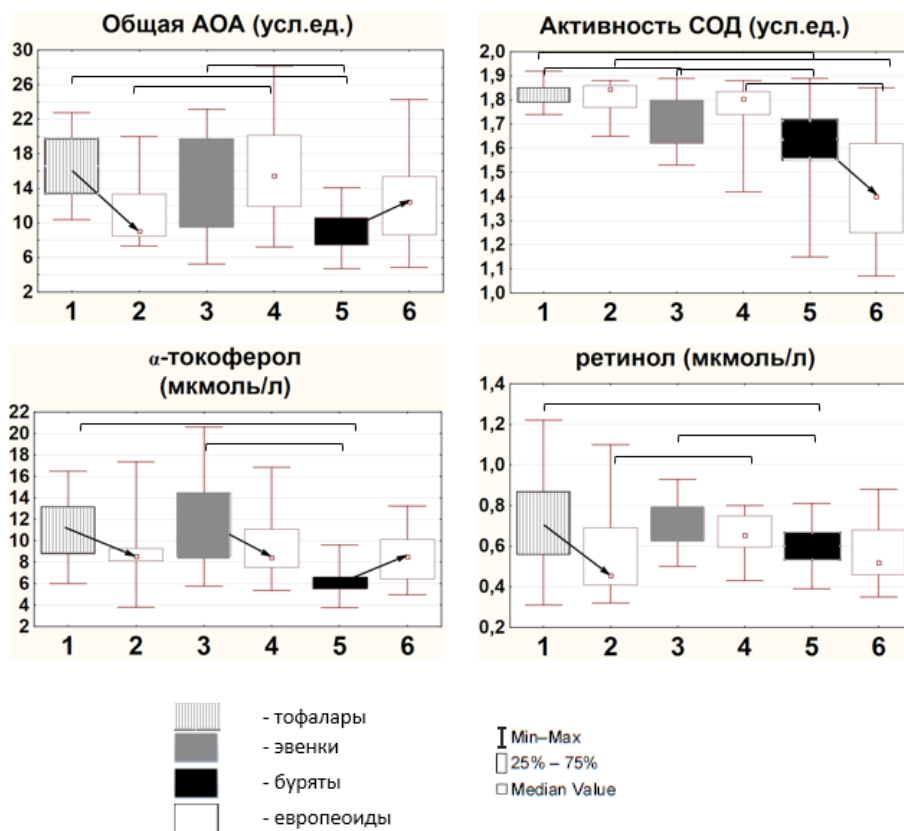


Рисунок 10 – Сравнительная характеристика компонентов системы АОЗ в группах девушек-подростков различных этнических групп (1 – тофалары; 3 – эвенки; 5 – буряты), в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с этносами (2, 4, 6) (М \pm σ , Ме, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

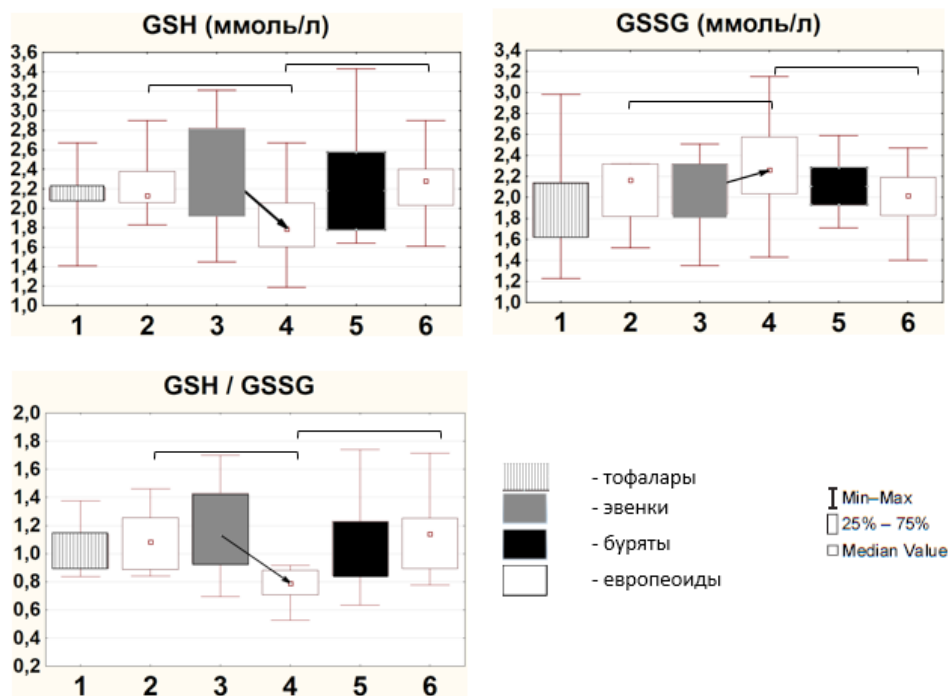


Рисунок 11 – Сравнительная характеристика компонентов системы глутатиона в группах девушек-подростков различных этнических групп (1 – тофалары; 3 – эвенки; 5 – буряты), в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с этносами (2, 4, 6) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

Несомненно, антиоксидантная система крови является важным фактором, характеризующим адаптивные возможности организма. Общая АОА крови характеризует суммарную активность ферментативных и неферментативных ингибиторов свободно-радикального окисления [Дегтярева Н.В. и др., 2008]. К сильным антиоксидантам экзогенного происхождения относят жирорастворимые витамины – α -токоферол и ретинол, эндогенного – глутатион. В то время как витамины накапливаются в значительном количестве в мембранах определенных типов и расходуются относительно медленно, восстановленная форма глутатиона, наряду с аскорбатом, являются более лабильными антиоксидантами [Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В., 2007]. Механизм антиоксидантного действия α -токоферола обусловлен способностью подвижного гидроксила хроманового ядра молекулы витамина непосредственно взаимодействовать со свободными радикалами: активными радикалами кислорода, ненасыщенных жирных кислот и их перекисями. Ретинол, имея в молекуле сопряженные двойные связи, способен взаимодействовать со свободными радикалами кислорода, что также позволяет считать его эффективным антиоксидантом. Необходимо также указать о причастности витаминов к работе всех звеньев регуляции гонадотропной функции гипофиза.

Так, α -токоферол, являясь структурным антиоксидантом, влияет на различные звенья репродуктивной системы, ретинол принимает участие в синтезе кортикостероидных и половых гормонов, что в период гормональной перестройки приобретает особую значимость [Третьякова Т.В. и др., 2009]. Восстановленный глутатион, благодаря наличию в своем составе цистеина очень быстро переходит из окисленного состояния в восстановленное. Основной его эффект реализуется посредством участия в работе антиоксидантных ферментов. Являясь для них субстратом, GSH выступает донором атомов водорода для перекисей.

Более высокие концентрации компонентов системы АОЗ в группах тофаларок и эвенкиек свидетельствует о наличии компенсаторных механизмов, направленных на снижение прооксидантов. Известно, что для коренных жителей Севера, более приверженных традиционному питанию, характерен биологически сбалансированный для высоких широт вариант реагирования, проявляющийся в увеличении всех фракций витамина Е [Коденцова В.М. и др., 2018]. Подобные результаты были получены и у аборигенов Канады [Werk S.M. et al., 2013].

В тоже время, данные рисунка 10 указывают на более низкие уровни параметров системы АОЗ в группе девушек-буряток. Так, были зарегистрированы сниженные значения интегрального показателя системы АОЗ – общей АОА (в 1,45 раз, $p=0,0004$), α -токоферола (в 1,38 раз, $p<0,0001$), при повышенной супероксиддисмутазной активности ($p=0,0008$). Очевидно, что дефицит любого витамина, а тем более сочетанная недостаточность ряда антиоксидантов нарушают активность зависящих от них ферментативных процессов и физиологических функций, затрудняют течение адаптивных реакций [Сейфулла Р.Д., 2009].

Интересным представляется сравнительный анализ показателей системы АОЗ в исследуемых группах. В отношении антиоксидантов, значимые различия между тофаларками и представительницами эвенков обнаруживались в отношении СОД ($p=0,0064$), в виде повышенных значений у первых. Широкий диапазон различий в системе АОЗ был зафиксирован в обеих группах по сравнению с бурятками. Причем и в группе тофаларок и в группе эвенкиек по отношению к буряткам отмечались более высокие значения измеренных антиоксидантов: общей АОА ($p<0,0001$ и $p<0,0001$), α -токоферола ($p<0,0001$ и $p<0,0001$), ретинола ($p=0,0450$ и $p=0,0009$), СОД ($p<0,0001$ и $p=0,0081$) (Рисунок 10).

Что касается европеоидов, то здесь необходимо отметить снижение интенсивности антиоксидантной защиты во всех группах. Вероятно, что условия, в которых проживают тофалары и эвенки являются адекватными для коренных жителей, то есть соответствующими фенотипическим свойствам организма и неадекватными для пришлого человека. Различные исследования свидетельствуют об уменьшении активности ряда ферментов крови, снижении иммунной реактивности организма и повышенной

заболеваемости среди европеоидов [Рябова Т.И. и др., 2012; Watson R.R., et al., 2013]. Более высокие значения общей АОА ($p=0,0073$, в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с тофаларками), СОД ($p<0,0001$, в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с бурятами) и ретинола ($p=0,0302$, в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с тофаларками) были зарегистрированы у европеоидов, проживающих рядом с эвенками. Повышенная активность тиол-дисульфидной системы была зарегистрирована у европеоидов, проживающих рядом с тофаларками и бурятами, что выражалось в повышенных значениях GSH ($p=0,0012$ и $p=0,0014$), GSSG ($p=0,0447$ и $p=0,0148$) и сниженном уровне GSH/GSSG ($p=0,0006$ и $p=0,0003$) по сравнению с европеоидами, проживающими на одной территории с эвенками (Рисунок 11).

Можно предположить, что европеоиды, проживающие рядом с тофаларами и эвенками более адаптированы к суровым условиям проживания, нежели рядом с бурятами. Возможно, в последней группе мембраны характеризуются большей окисляемостью, а, следовательно, большей подверженностью перекисным процессам и меньшей стабильностью.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует определенные изменения в системе «ПОЛ-АОЗ» у девушек-представительниц коренных этносов Восточной Сибири и европеоидов. Процессы липопероксидации у девушек-тофаларок и эвенкиек более благоприятны в сравнении с проживающим рядом с ними европеоидами, тогда как у девушек бурятского этноса наблюдаются иные изменения. Среди европеоидов более адаптированными в указанном контексте являются девушки-подростки, проживающие рядом с тофаларами и эвенками.

Женщины

Состояние процессов перекисного окисления липидов

Согласно данным рисунка 12 у женщин-тофаларок и эвенкиек содержание субстратов с Дв.св., ДК, КД и СТ и ТБК-активных продуктов ПОЛ не имело статистически значимых различий с показателями европеоидов, проживающих на соответствующих территориях ($p>0,05$). В группе женщин-буряток различия касались более высоких значений единственного параметра – ДК – в 1,25 раз выше ($p=0,0401$) значений европеоидов (Рисунок 12). С возрастом (по сравнению с девушками-подростками) у тофаларок отмечались повышенные уровни ДК (в 1,39 раз, $p=0,0029$), КД и СТ (в 1,39 раз, $p=0,0115$), у женщин-буряток – повышенное содержание субстратов с Дв.св. (в 2,74 раза, $p<0,0001$), ДК (в 3,18 раз, $p<0,0001$), КД и СТ (в 2,81 раз, $p<0,0001$) на фоне сниженных компонентов ТБК-АП (в 1,86 раз, $p=0,0003$), при отсутствии различий в возрастном аспекте в эвенкиекской этногруппе.

Можно предположить, что в старшей возрастной группе независимо от этнической принадлежности, отмечается выравнивание параметров липопероксидации у коренных этносов и европеоидов. Выявленные возрастные

изменения продуктов ПОЛ в указанных группах в целом подтверждаются данными литературы, согласно которым, выяснено, что у лиц старших возрастных групп нарастает интенсивность окислительного повреждения биомолекул и тканей, развивается окислительный стресс [Арутюнян А.В., Козина Л.С., 2009; Журавлева Т.Д. и др., 2003].

Определенную роль в данном случае может играть накопление жирных кислот в околоклеточном пространстве, что служит причиной аккумуляции триглицеридов в нежировых тканях, гипергликемии, развития окислительного стресса [Терешина Е.В., 2007].

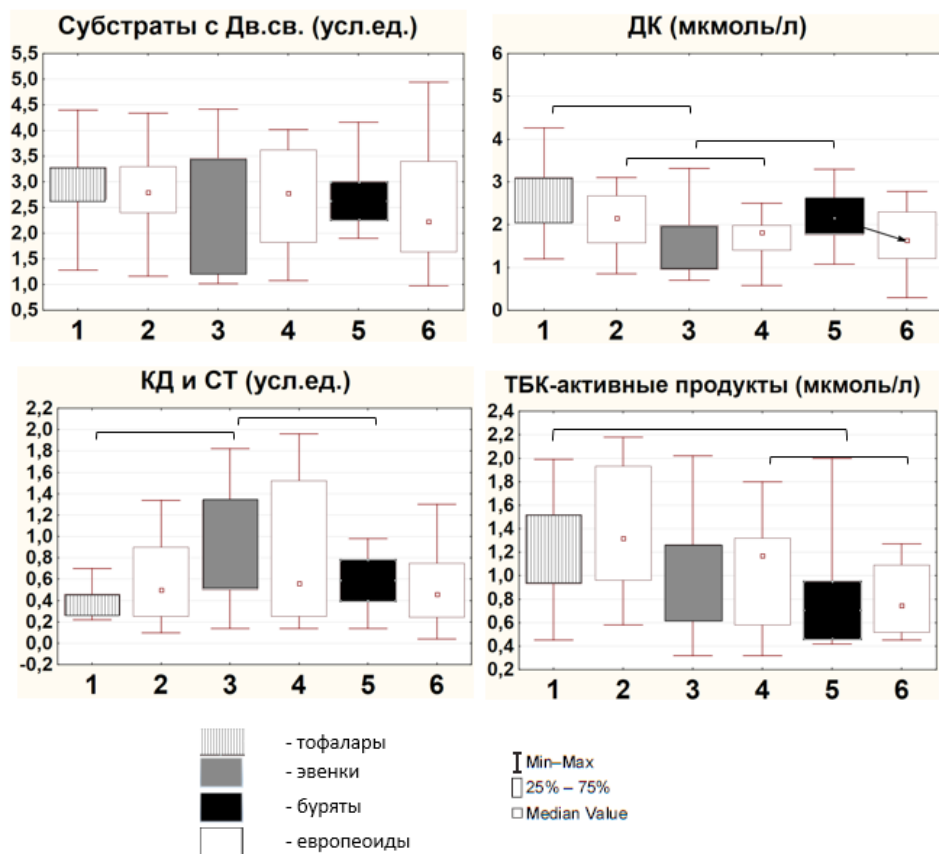


Рисунок 12 – Сравнительная характеристика субстратов и продуктов ПОЛ в группах женщин различных этнических групп (1 – тофалары; 3 – эвенки; 5 – буряты), в сравнении с европейцами, проживающими рядом с этносами (2, 4, 6) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

Появляясь в большом количестве, свободные радикалы, могут оказывать патогенное воздействие на клеточные мембраны и внутриклеточные структуры, генетический аппарат. При этом, невозможно сказать о степени воздействия АФК на организм без исследования системы АОЗ.

Сравнение липоперекисных процессов у женщин различных этногрупп показало наибольшие значения ДК у тофаларок (статистически значимые различия с эвенкийками, $p=0,0005$) и буряток (статистически значимые различия с эвенкийками, $p=0,0063$). Повышенные уровни КД и СТ были зафиксированы у эвенкиек (значимость различий с тофаларками, $p=0,0025$ и бурятками, $p=0,0291$). Более высокие концентрации ТБК-АП имели место у тофаларок, при сравнительном анализе с бурятками, $p=0,0037$ (Рисунок 12).

В случае сравнения показателей липопероксидного статуса у европеоидов, также были обнаружены статистически значимые отличия. Причем изменения у европеоидов, проживающих рядом с тофаларами, в целом были сходными с представительницами коренного населения Тофаларии. Так, отмечались повышенные показатели ДК ($p=0,0487$, в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с эвенками) и ТБК-АП ($p<0,0001$, в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с бурятами). Различий между параметрами европеоидов, проживающих рядом с эвенками и бурятками не наблюдалось ($p>0,05$) (Рисунок 12).

Состояние антиоксидантной защиты

В системе АОЗ у женщин-тофаларок большинство показателей оставались на уровне значений европеоидов, статистически значимые различия при этом отмечались только в отношении сниженной концентрации восстановленной формы глутатиона – в 1,21 раз ($p=0,0344$) и значений соотношения GSH/GSSG в 1,4 раза ($p=0,0206$) (Рисунки 13, 14). При сравнении с девушками-подростками, в данной группе было выявлено сниженное содержание α -токоферола (в 1,33 раза, $p=0,050$). У женщин эвенкийской этногруппы изменения в уровне антиоксидантов касались повышенных значений общей АOA в 1,46 раз ($p=0,0080$) и сниженных – соотношения GSH/GSSG в 1,29 раза ($p=0,0089$) (Рисунки 13, 14). С возрастом в данной этнической группе отмечались более низкие уровни ретинола (в 1,29 раз, $p=0,020$), GSH (в 1,26 раз, $p=0,005$) и значений GSH/GSSG (в 1,31 раз, $p=0,003$). У женщин-буряток выявлены повышенные уровни общей АOA в 1,43 раза ($p=0,0018$), активности супероксиддисмутазы ($p<0,0001$) и сниженные показатели соотношения GSH/GSSG в 1,14 раза ($p=0,0357$) в сравнении с европеоидами (Рисунки 13, 14). Более высокие концентрации α -токоферола (в 1,83 раза, $p=0,000$) и повышенная активность СОД (в 1,15 раз, $p=0,000$) обнаруживались в данной группе в сравнении с подростковым возрастом.

Необходимо отметить, что в данном возрастном периоде общим для всех этносов, в сравнении с европеоидами, является снижение соотношения восстановленной формы к окисленной. Увеличение содержания окисленного глутатиона при снижении восстановленного, способствуя тиол-дисульфидному переходу в белках цитоплазмы, возможно, связано со снижением активности глутатионредуктазы, функция которой заключается в поддержании высокого уровня GSH и низкого GSSG, и, следовательно, высокого

отношения GSH/GSSG [Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009]. Кроме того, данные изменения можно объяснить и повышением активности глутатионпероксидазы, которая обеспечивает окисление глутатиона и инактивацию перекисей [Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009].

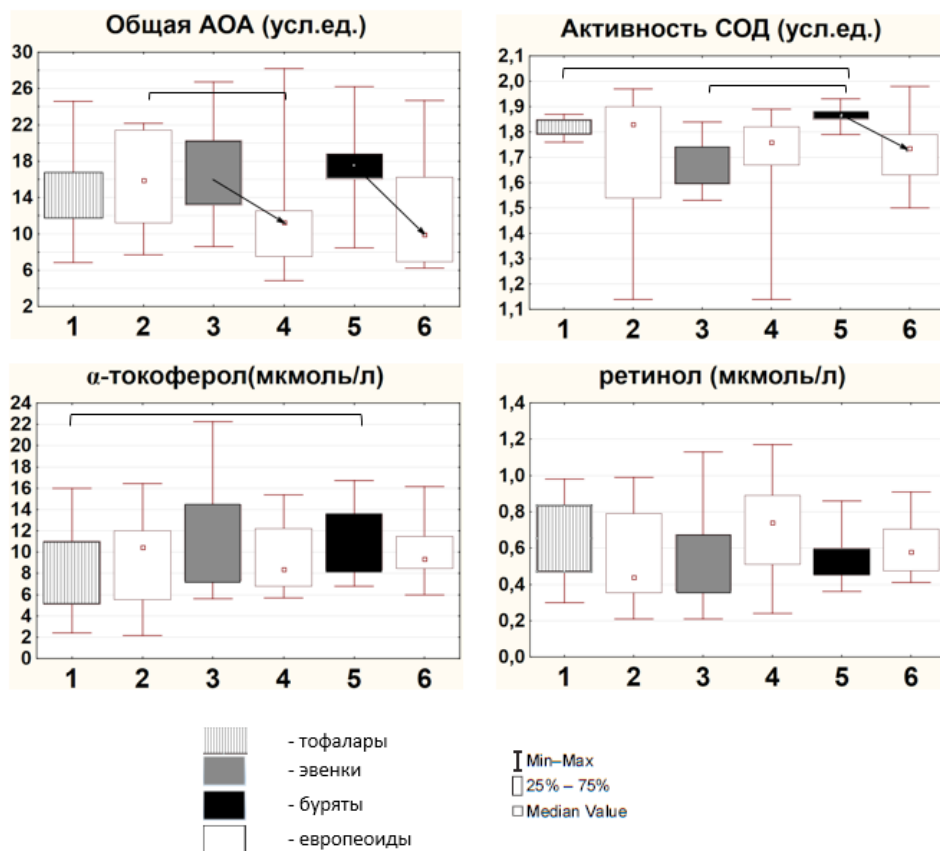


Рисунок 13 – Сравнительная характеристика компонентов системы АОЗ в группах женщин различных этнических групп (1 – тофалары; 3 – эвенки; 5 – буряты), в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с этносами (2, 4, 6) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

Известно о недостаточной активности системы АОЗ ограничивать повреждающий эффект токсичных продуктов перекисидации в более старшем возрастном периоде [Арутюнян А.В., Козина Л.С., 2009; Терешина Е.В., 2007]. Однако точно не установлено, как изменяется содержание антиоксидантных соединений в организме с возрастом, тем более что эти вещества являются нутриентами, т.е. поступают в организм извне, и их содержание легко может быть восполнено. Снижение компонентов АОЗ нами было зафиксировано у тофаларок и эвенкиек, за исключением буряток.

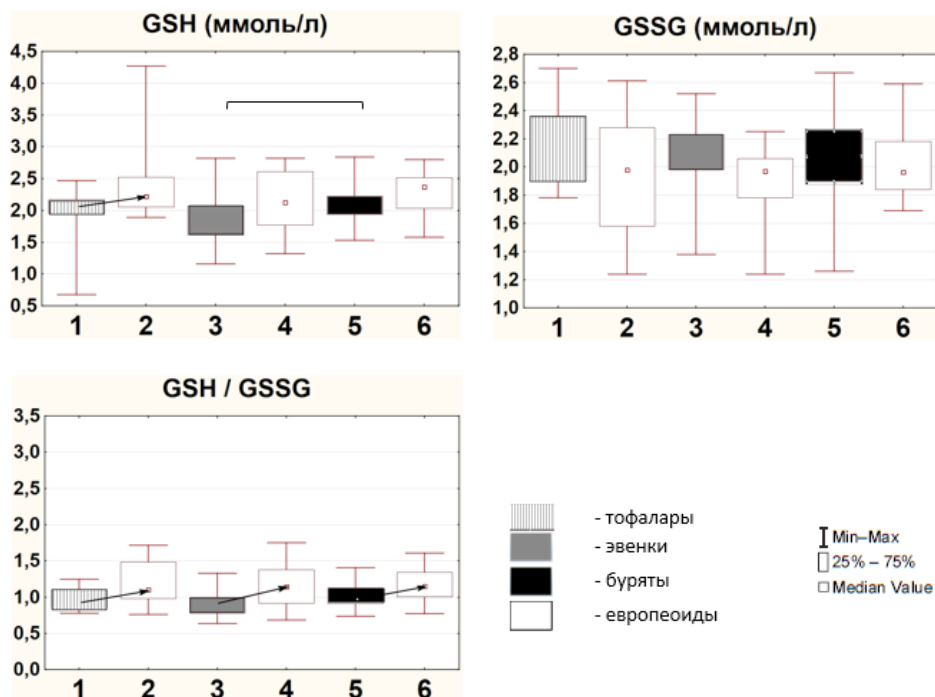


Рисунок 14 – Сравнительная характеристика компонентов системы глутатиона в группах женщин различных этнических групп (1 – тофалары; 3 – эвенки; 5 – буряты), в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с этносами (2, 4, 6) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

Сравнительный анализ антиоксидантных параметров у женщин различных этнических групп показал наибольшие показатели активности СОД у женщин-буряток ($p < 0,0001$, в сравнении с тофаларками и $p < 0,0001$, в сравнении с эвенкийками). Пониженные значения α -токоферола обнаружены у женщин-тофаларок ($p = 0,0213$, в сравнении с бурятками) и GSH у эвенкиек ($p = 0,0472$ в сравнении с бурятками) (Рисунки 13, 14).

Среди европеоидов наибольшее число различий наблюдалось при сравнении с европеоидами, проживающими рядом с эвенками. В данной группе отмечались повышенные значения общей АОА ($p = 0,0073$, в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с тофаларами), активности СОД ($p < 0,0001$, в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с бурятами), ретинола ($p = 0,0302$, в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с тофаларами), сниженный уровень GSH ($p = 0,0012$, в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с тофаларами и $p = 0,0014$, в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с бурятами), повышенный уровень GSSG ($p = 0,0447$, в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с то-

фаларами и $p=0,0148$, в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с бурятами) и, соответственно, более низкие значения соотношения GSH/GSSG ($p=0,0006$, в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с тофаларами и $p=0,0003$, в сравнении с европеоидами, проживающими рядом с бурятами) (Рисунки 13, 14).

Таким образом, у женщин-представительниц коренных народов Сибири, в сравнении с европеоидами, выявлены определенные изменения в системе «ПОЛ-АОЗ»: у тофаларок – сниженная активность системы глутатиона, у эвенкиек – повышенные значения общей АОА и сниженные значения соотношения GSH/GSSG, у буряток – повышенный уровень ДК, при увеличенных значениях общей АОА, активности СОД и сниженном уровне соотношения GSH/GSSG. В возрастном аспекте у тофаларок и эвенкиек отмечалась активация процессов липопероксидации. В группе женщин бурятского этноса выявлено адекватное реагирование системы АОЗ. Более приспособленными к условиям среды оказались европеоиды, проживающие рядом с эвенками.

2.4. Выявление наиболее информативных маркеров адаптивных процессов в различных этногруппах

Для выявления наиболее информативных показателей (система нейроэндокринной регуляции, липидный обмен, система «ПОЛ-АОЗ») при оценке межгрупповых различий между представительницами коренных народностей и группами европеоидов был проведен многофакторный дискриминантный анализ.

Девушки

1) По результатам расчетов было выявлено, что наиболее информативными показателями, описывающими максимально возможные различия между группами девушек-подростков, представительниц **тофаларов и европеоидов** являлись: **ПРЛ** ($p<0,0001$), **общая АОА** ($p<0,0001$), **ТБК-АП** ($p=0,0082$), **ретинол** ($p=0,0463$).

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$KB = -0,81 - 3,64 * X1 + 1,21 * X2 + 0,94 * X3 + 0,73 * X4,$$

где **X1** – ПРЛ, **X2** – общая АОА, **X3** – ТБК-АП, **X4** – ретинол.

При этом, средние КВ были: для тофаларок (2,09), для европеоидов (-1,97).

Диаграммы распределения групп девушек-подростков по значениям канонической величины представлены на рисунке 15.

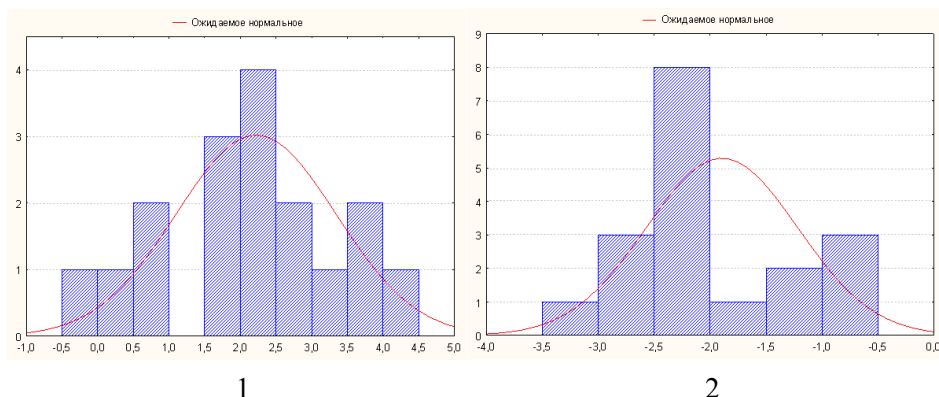


Рисунок 15 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп девушек-тофаларок (1) и европеоидов (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у тофаларок и европеоидов составило $D^2=16,44$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 97,14%.

2) Наиболее информативными показателями в группах девушек-подростков, представительниц **эвенков и европеоидов** являлись: **кортизол** ($p<0,0001$), **α -токоферол** ($p<0,0001$), **GSSG** ($p=0,0025$), **ДК** ($p=0,0247$).

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ = 0,17 + 1,39 * X1 + 1,33 * X2 + 1,05 * X3 - 0,89 * X4,$$

где **X1** – кортизол, **X2** – α -токоферол, **X3** – GSSG, **X4** – ДК.

При этом, средние КВ были: для эвенкиек (2,19), для европеоидов (-2,08).

Диаграммы распределения групп девушек-подростков по значениям канонической величины представлены на рисунке 16.

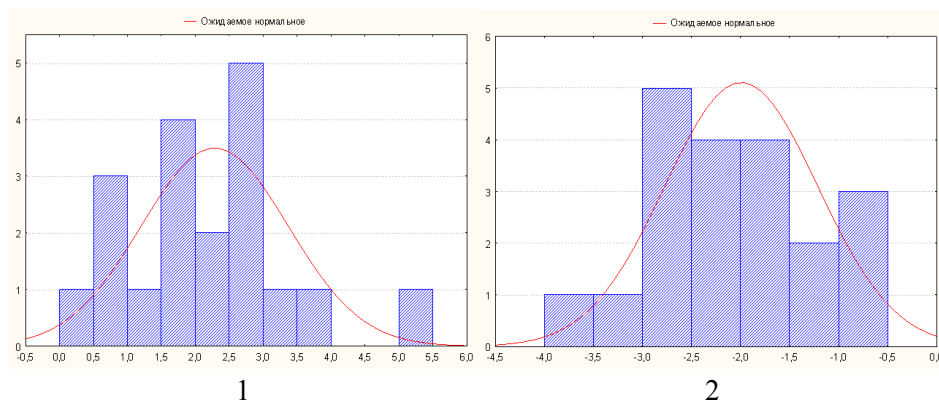


Рисунок 16 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп девушек-эвенкиек (1) и европеоидов (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у эвенкиек и европеоидов составила $D^2=18,24$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 100%.

3) Наиболее информативными показателями в группах девушек-подростков, представительниц **бурят и европеоидов** являлись: **ДК** ($p<0,0001$), **ПРЛ** ($p=0,0107$), **α -токоферол** ($p=0,0269$).

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ = - 1,35 - 1,68 * X1 + 0,94 * X2 - 0,67 * X3,$$

где **X1** – ДК, **X2** – ПРЛ, **X3** – α -токоферол.

При этом, средние КВ были: для буряток (1,16), для европеоидов (-1,82).

Диаграммы распределения групп девушек-подростков по значениям канонической величины представлены на рисунке 17.

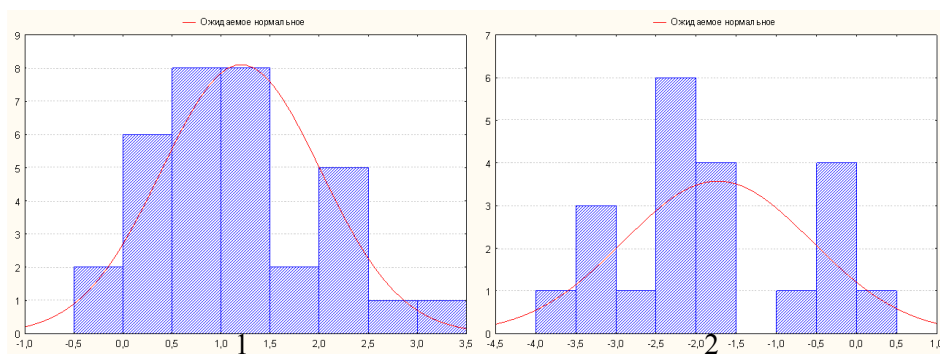


Рисунок 17 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп девушек-буряток (1) и европеоидов (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у буряток и европеоидов составило $D^2=8,88$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 90,74%.

4) Далее были выявлены наиболее информативные показатели, описывающие максимально возможные различия между группами девушек-подростков, представительниц **тофаларов, эвенков и бурят**. Такими показателями являлись: **ДК** ($p<0,0001$), **α -токоферол** ($p<0,0001$), **КОС** ($p=0,0010$), **СОД** ($p=0,0019$), **ОХС** ($p=0,0308$), **ТАГ** ($p=0,0092$), **T4** ($p=0,0160$), **GSSG** ($p=0,0054$), **T3** ($p<0,0001$).

Канонические величины (КВ) для исследуемых групп определялись с помощью канонических уравнений:

$$КВ (1 \text{ корень}) = 1,18 + 1,46 * X1 + 1,09 * X2 - 0,15 * X3 + 0,85 * X4 + 0,16 * X5 + 0,53 * X6 - 0,49 * X7 - 0,57 * X8 - 0,87 * X9,$$

$$KB (2 \text{ корень}) = 0,48 - 1,59 * X1 + 0,37 * X2 + 1,84 * X3 - 0,56 * X4 + 0,48 * X5 + 0,37 * X6 * + 0,23 * X7 - 0,36 * X8 - 1,47 * X9,$$

где **X1** – ДК, **X2** – α -токоферол, **X3** – КОС, **X4** – СОД, **X5** – ОХС, **X6** – ТАГ, **X7** – Т4, **X8** – GSSG, **X9** – Т3.

По 1 корню координаты центров были: для тофаларок (2,5), для эвенкиек (2,57), для буряток (-2,77).

По 2 корню координаты центров были: для тофаларок (-2,08), для эвенкиек (1,84), для буряток (0,01).

Диаграммы распределения групп девушек-подростков по значениям канонической величины представлены на рисунке 18.

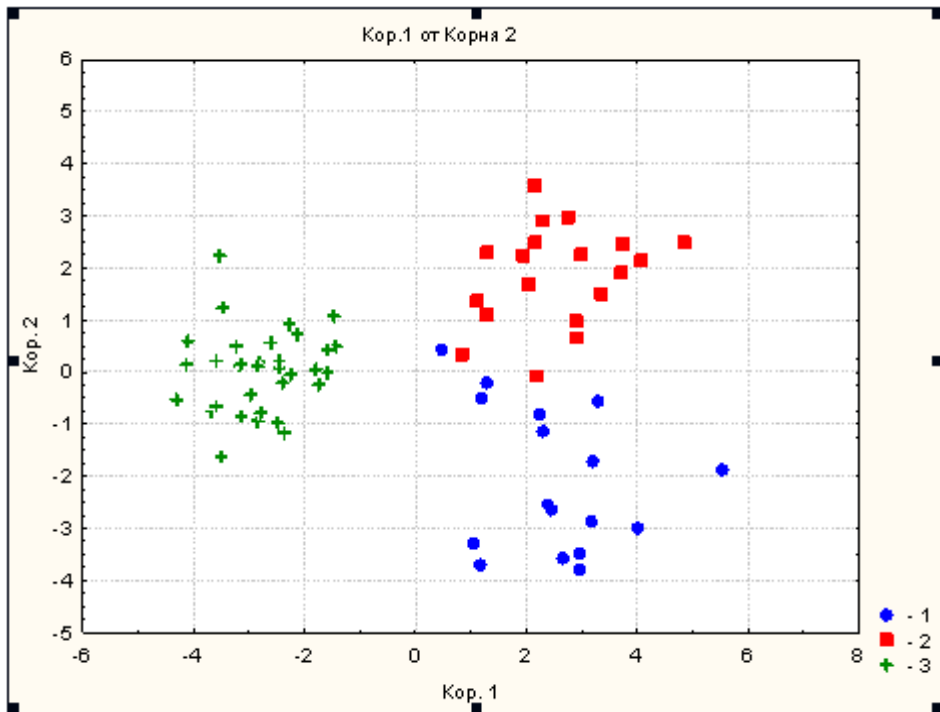


Рисунок 18 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп девушек-тофаларок (1), эвенкиек (2) и буряток (3).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у обследованных девушек-подростков составило: между группами тофаларок и эвенкиек – $D^2=15,41$ ($p<0,0001$), между группами **тофаларок и буряток** – $D^2=32,2$ ($p<0,0001$) и между группами **эвенкиек и буряток** – $D^2=31,83$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 98,55%.

5) Также были выявлены наиболее информативные показатели, описывающие максимально возможные различия между группами девушек-подростков, европеоидов, проживающих рядом с тофаларами, эвенками и бурятами. Такими показателями являлись: **СОД** ($p<0,0001$), **Т4св.** ($p=0,0002$), **ПРЛ** ($p=0,0009$), **ХСЛПВП** ($p=0,0152$).

Канонические величины (КВ) для исследуемых групп определялись с помощью канонических уравнений:

$$\text{КВ (1 корень)} = 0,32 + 1,6 * \text{X1} - 0,87 * \text{X2} + 1,06 * \text{X3} + 0,73 * \text{X4},$$

$$\text{КВ (2 корень)} = -0,92 + 0,69 * \text{X1} + 1,04 * \text{X2} - 1,77 * \text{X3} + 0,4 * \text{X4},$$

где **X1** – СОД, **X2** – Т4св., **X3** – ПРЛ, **X4** – ХСЛПВП.

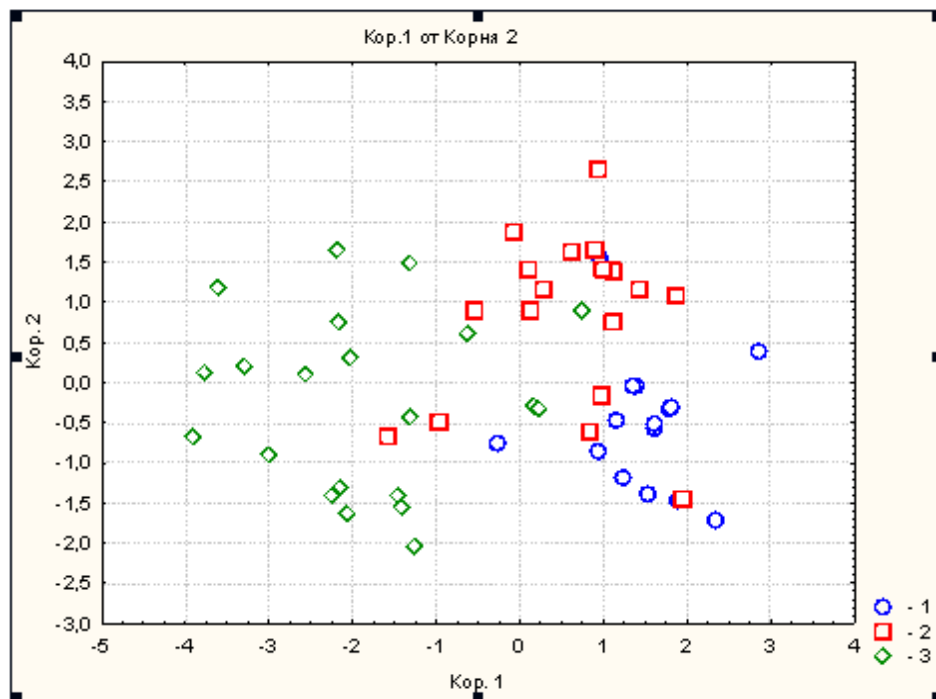


Рисунок 19 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп девушек-европеоидов, проживающих рядом с тофаларами (1), девушек-европеоидов, проживающих рядом с эвенками (2) и девушек-европеоидов, проживающих рядом с бурятами (3).

По 1 корню координаты центров были: для европеоидов, проживающих рядом с тофаларами (1,57), для европеоидов, проживающих рядом с эвенками (0,56), для европеоидов, проживающих рядом с бурятами (-1,87).

По 2 корню координаты центров были: для европеоидов, проживающих рядом с тофаларами (-0,62), для европеоидов, проживающих рядом с эвенками (0,79), для европеоидов, проживающих рядом с бурятами (-0,22).

Диаграммы распределения групп девушек-подростков по значениям канонической величины представлены на рисунке 19.

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у обследованных девушек-подростков составило: между группами девушек-европеоидов, проживающих рядом с тофаларами и эвенками – $D^2=3,01$ ($p=0,0005$), между группами девушек-европеоидов, проживающих рядом с тофаларами и бурятами – $D^2=11,97$ ($p<0,0001$) и между группами девушек-европеоидов, проживающих рядом с эвенками и бурятами – $D^2=6,92$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 79,66%.

Таким образом, согласно нашим данным (Рисунок 20), группы девушек коренных этносов по установленным признакам располагаются отдаленно от групп девушек-европеоидов, максимальную близость обнаруживают бурятки, располагаясь ближе к европеоидам, проживающим рядом (8,88 усл.ед.). Группа девушек-буряток по совокупности наиболее информативных гормонально-метаболических показателей является наиболее удаленной от групп девушек-тофаларок (32,2 усл.ед.) и девушек-эвенкиек (31,83 усл.ед.), которые располагаются ближе друг к другу (15,41 усл.ед.).

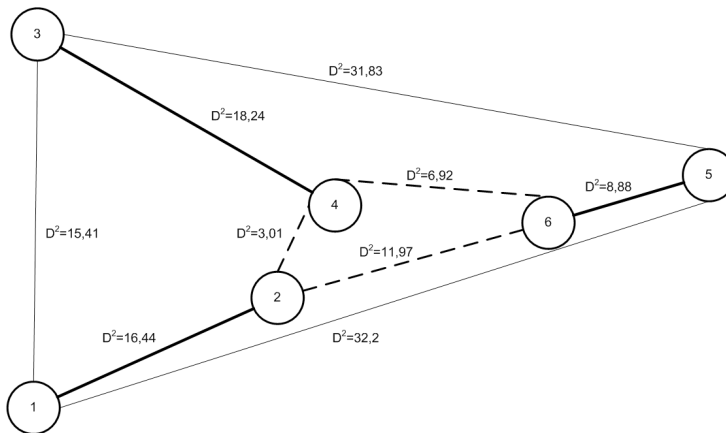


Рисунок 20 – Граф взаимной близости (удаленности) 6 групп девушек-подростков различных этносов и европеоидов по квадрату расстояний Махаланобиса (1 – тофаларки; 2 – европеоиды, проживающие рядом с тофаларами; 3 – эвенкийки, 4 – европеоиды, проживающие рядом с эвенками; 5 – бурятки, 6 – европеоиды, проживающие рядом с бурятами) (D^2 – расстояние Махаланобиса) (- расстояние между группами коренных этносов и европеоидами; - расстояние между группами коренных этносов; - - - расстояние между группами европеоидов).

Женщины

1) По результатам расчетов было выявлено, что наиболее информативными показателями, описывающими максимально возможные различия между группами женщин репродуктивного возраста, представительниц **тофаларов и европеоидов** являлись: **ТТГ** ($p < 0,0001$), **ТЗ** ($p = 0,0002$).

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ = -0,97 - 1,43 * X1 - 1,07 * X2$$

где **X1** – ТТГ, **X2** – ТЗ.

При этом, средние КВ были: для тофаларок – (1,17), для европеоидов (-1,32).

Диаграммы распределения групп женщин репродуктивного возраста по значениям канонической величины представлены на рисунке 21.

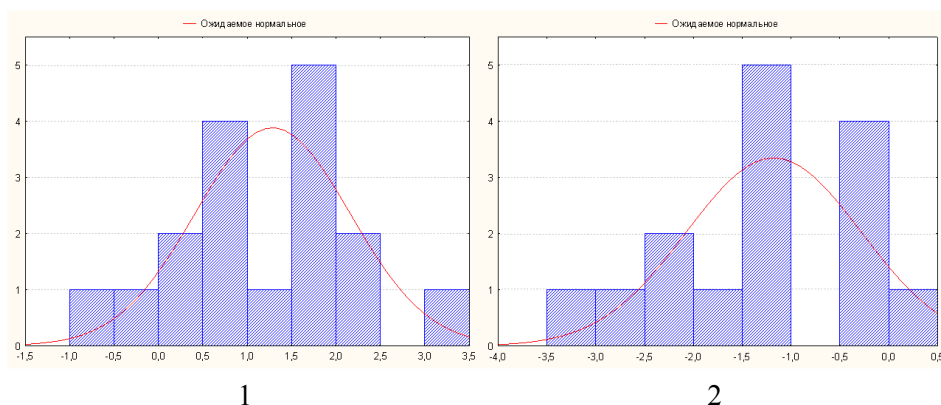


Рисунок 21 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп женщин-тофаларок (1) и европеоидов (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у тофаларок и европеоидов составило $D^2 = 6,19$ ($p < 0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 90,63%.

2) Наиболее информативными показателями в группах женщин-репродуктивного возраста, представительниц **эвенков и европеоидов** являлись: **общая АОА** ($p = 0,0049$), **ХСЛПНП** ($p = 0,0003$), **КА** ($p = 0,0361$).

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ = 1,18 + 0,78 * X1 - 2,88 * X2 + 1,05 * X3,$$

где **X1** – общая АОА, **X2** – ХСЛПНП, **X3** – КА.

При этом, средние КВ были: для эвенкиек (1,26), для европеоидов (-1,34).

Диаграммы распределения групп женщин репродуктивного возраста по значениям канонической величины представлены на рисунке 22.

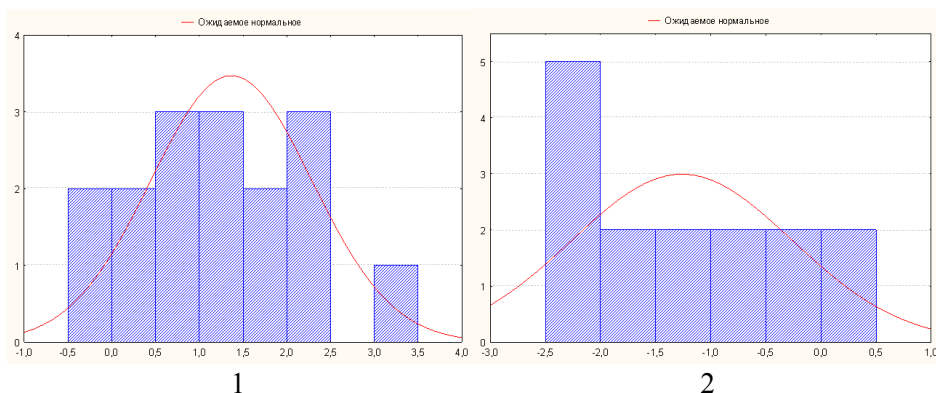


Рисунок 22 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп женщин-эвенкиек (1) и европеоидов (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у эвенкиек и европеоидов составило $D^2=6,77$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 87,10%.

3) Наиболее информативными показателями в группах женщин-репродуктивного возраста, представительниц **бурят и европеоидов** являлись: **ХСЛПОНП** ($p=0,0002$), **ОХС** ($p<0,001$), **ДК** ($p=0,0002$), **СОД** ($p=0,0342$), **общая АОА** ($p=0,0169$).

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ = - 0,25 - 1,22 * X1 - 1,85 * X2 - 1,16 * X3 - 1,1 * X4 - 0,53 * X5$$

где **X1** – ХСЛПОНП, **X2** – ОХС, **X3** – ДК, **X4** – СОД, **X5** – общая АОА

При этом, средние КВ были: для буряток – (-2,58), для европеоидов (2,71).

Диаграммы распределения групп женщин репродуктивного возраста по значениям канонической величины представлены на рисунке 23.

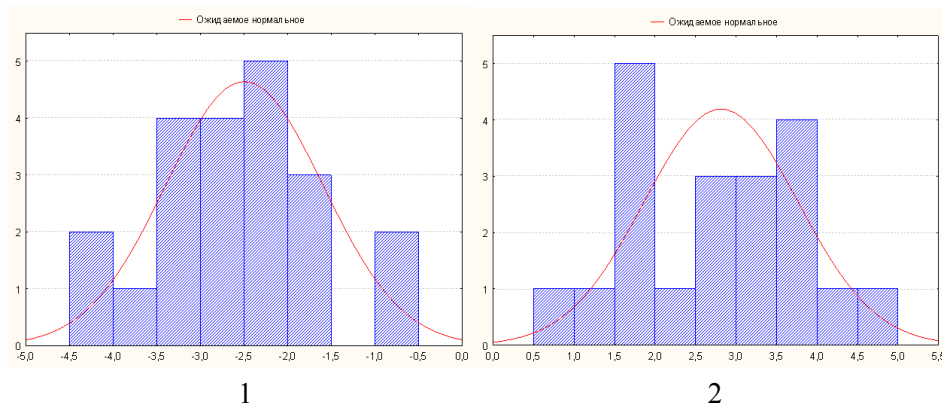


Рисунок 23 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп женщин-буряток (1) и европеоидов (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у буряток и европеоидов составило $D^2=27,91$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 100%.

4) Далее были выявлены наиболее информативные показатели, описывающие максимально возможные различия между группами женщин репродуктивного возраста, представительниц **тофаларов, эвенков и бурят**. Такими показателями являлись: **СОД** ($p<0,0001$), **ТТГ** ($p=0,0013$), **α -токоферол** ($p=0,0013$), **ТБК-АП** ($p=0,0185$), **ХСЛПНП** ($p=0,0313$), **ДК** ($p=0,0016$), **КОС** ($p=0,0413$), **ТАГ** ($p=0,0441$).

Канонические величины (КВ) для исследуемых групп определялись с помощью канонических уравнений:

$$\text{КВ (1 корень)} = 2,8 - 4,21 * \text{X1} + 0,46 * \text{X2} + 0,45 * \text{X3} + 0,49 * \text{X4} + 0,31 * \text{X5} - 0,76 * \text{X6} + 0,23 * \text{X7} * + 0,41 * \text{X8}$$

$$\text{КВ (2 корень)} = -1,11 + 0,99 * \text{X1} + 0,44 * \text{X2} + 0,56 * \text{X3} - 0,77 * \text{X4} - 0,57 * \text{X5} - 0,35 * \text{X6} * + 0,20 * \text{X7} + 0,23 * \text{X8}$$

где **X1** – СОД, **X2** – ТТГ, **X3** – α -токоферол, **X4** – ТБК-АП, **X5** – ХСЛПНП, **X6** – ДК, **X7** – КОС, **X8** – ТАГ.

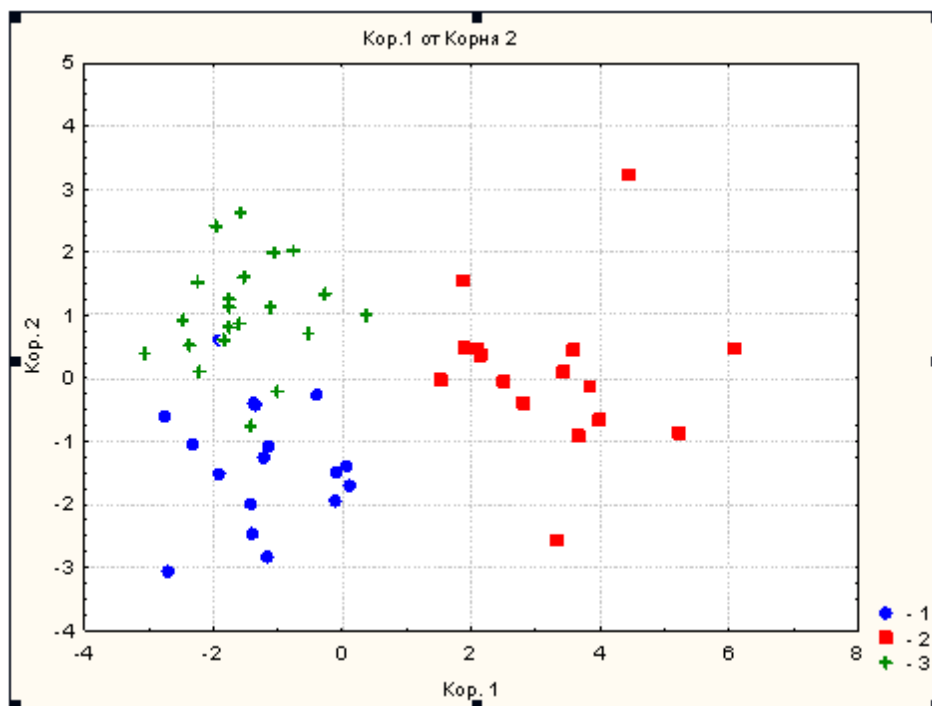


Рисунок 24 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп женщин-тофаларок (1), эвенкиек (2) и буряток (3).

По 1 корню координаты центров были: для тофаларок (-1,22), для эвенкиек (3,28), для буряток (-1,51).

По 2 корню координаты центров были: для тофаларок (-1,36), для эвенкиек (0,09), для буряток (1,03).

Диаграммы распределения групп женщин репродуктивного возраста по значениям канонической величины представлены на рисунке 24.

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у обследованных женщин составило: между группами тофаларок и эвенкиек – $D^2=22,39$ ($p<0,0001$), между группами тофаларок и буряток – $D^2=5,79$ ($p<0,0001$) и между группами эвенкиек и буряток – $D^2=23,84$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 94,44%.

5) Также были выявлены наиболее информативные показатели, описывающие максимально возможные различия между группами женщин-европеоидов, проживающих рядом с тофаларами, эвенками и бурятами. Такими показателями являлись: ОХС ($p<0,0001$), ХСЛПОНП ($p=0,0104$), ДК ($p=0,0141$), ПРЛ ($p=0,0309$).

Канонические величины (КВ) для исследуемых групп определялись с помощью канонических уравнений:

$$\text{КВ (1 корень)} = -0,72 + 2,91 * \mathbf{X1} + 0,53 * \mathbf{X2} + 0,35 * \mathbf{X3} - 0,8 * \mathbf{X4}$$

$$\text{КВ (2 корень)} = -0,27 - 0,66 * \mathbf{X1} + 0,85 * \mathbf{X2} + 0,85 * \mathbf{X3} - 0,07 * \mathbf{X4}$$

где $\mathbf{X1}$ – ОХС, $\mathbf{X2}$ – ХСЛПОНП, $\mathbf{X3}$ – ДК, $\mathbf{X4}$ – ПРЛ.

По 1 корню координаты центров были: для европеоидов, проживающих рядом с тофаларами (2,53), для европеоидов, проживающих рядом с эвенками (2,95), для европеоидов, проживающих рядом с бурятами (-4,11).

По 2 корню координаты центров были: для европеоидов, проживающих рядом с тофаларами (0,56), для европеоидов, проживающих рядом с эвенками (-0,52), для европеоидов, проживающих рядом с бурятами (-0,22).

Диаграммы распределения групп женщин репродуктивного возраста по значениям канонической величины представлены на рисунке 25.

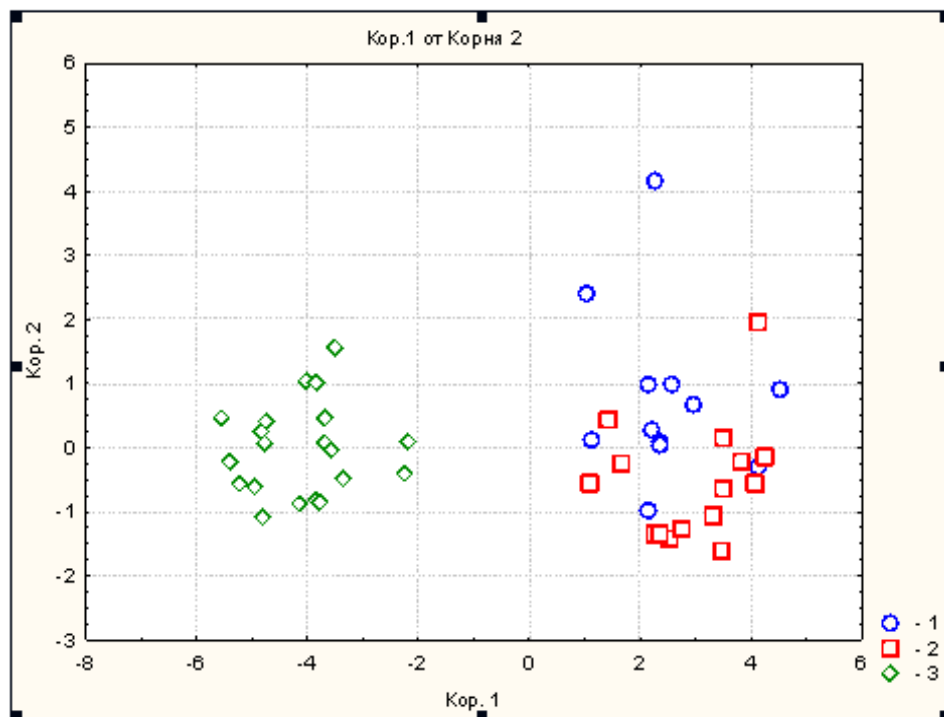


Рисунок 25 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп женщин-европеоидов, проживающих рядом с тофаларами (1), женщин-европеоидов, проживающих рядом с эвенками (2) и женщин-европеоидов, проживающих рядом с бурятами (3).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у женщин составило: между группами женщин-европеоидов, проживающих рядом с тофаларами и эвенками – $D^2=1,33$ ($p=0,0049$), между группами женщин-европеоидов, проживающих рядом с тофаларами и бурятами – $D^2=44,46$ ($p<0,0001$) и между группами женщин-европеоидов, проживающих рядом с эвенками и бурятами – $D^2=50,03$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 84%.

Можно заключить (Рисунок 26), что этнические группы женщин-тофаларок и эвенкиек располагаются близко к европеоидам, проживающим рядом, при этом, женщины бурятского этноса – отдаленно (27,91 усл.ед.). Группа женщин-эвенкиек по исследуемым показателям является наиболее удаленной от групп женщин-тофаларок (22,39 усл.ед.) и представительниц бурятского этноса (23,84 усл.ед.). В группах женщин-европеоидов, проживающих рядом с изучаемыми этносами, наиболее удаленной от других групп является группа европеоидов, проживающих рядом с бурятами.

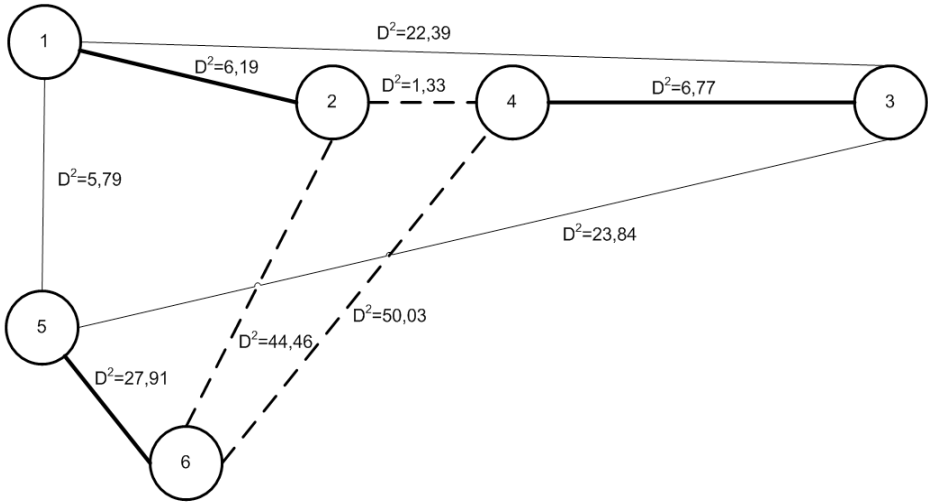


Рисунок 26 – Граф взаимной близости (удаленности) 6 групп женщин репродуктивного возраста различных этносов и европеоидов по квадрату расстояний Махаланобиса (1 – тофаларки; 2 – европеоиды, проживающие рядом с тофаларами; 3 – эвенкийки, 4 – европеоиды, проживающие рядом с эвенками; 5 – бурятки, 6 – европеоиды, проживающие рядом с бурятами) (D^2 – расстояние Махаланобиса) (- расстояние между группами коренных этносов и европеоидами; - расстояние между группами коренных этносов; - - - расстояние между группами европеоидов).

Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ДИЗРЕГУЛЯЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ У ПРЕДСТАВИТЕЛЬНИЦ КОРЕННЫХ НАРОДНОСТЕЙ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

На II этапе произведена оценка биохимических параметров у пациенток-европеоидов и буряток с дисрегуляционной патологией эндокринного генеза – СД1 (девушки-подростки и женщины репродуктивного возраста) (дисрегуляция на фоне дефицита детерминирующего фактора) и бесплодием с функциональной гиперпролактинемией (женщины) (дисрегуляция на фоне избытка детерминирующего фактора) в сравнении с контрольными группами соответствующего возраста.

3.1. Исследование основных метаболических реакций у больных сахарным диабетом 1 типа

Больные СД1, проживающие в г. Улан-Удэ, Республики Бурятия, были распределены по этническому (европеоиды и бурятки) и возрастному (девушки подросткового и женщины репродуктивного периодов) признакам. Младшие возрастные группы составили 17 девушек-европеоидов с СД1 (средний возраст $-14,5 \pm 0,3$ лет, длительность диабета составляла $-5,4 \pm 1,0$ лет) и 11 девушек-буряток с СД1 (средний возраст $-14,1 \pm 0,9$ лет, длительность диабета $-6,8 \pm 1,7$ лет). Контрольные группы были сформированы из практически здоровых лиц сопоставимого возраста. Контрольная группа девушек-европеоидов состояла из 19 человек (средний возраст $-14,5 \pm 0,2$ лет). Контрольную группу девушек-буряток составили 15 человек (средний возраст $-14,8 \pm 0,5$ лет). Старшие возрастные группы, страдающие СД1, состояли из 15 женщин каждая: средний возраст у представительниц европеоидов составил $-35,0 \pm 3,4$ лет, у представительниц бурятского этноса $-33,1 \pm 3,4$ лет. Длительность заболевания у пациенток-европеоидов была $-12,8 \pm 2,0$ лет, у буряток $-12,1 \pm 1,5$ лет. Контрольные группы состояли из практически здоровых лиц, не имеющих родственников, больных СД (20 женщин-европеоидов (средний возраст $-28,2 \pm 1,5$ года) и 22 – бурятки (средний возраст $-29,8 \pm 1,6$ лет)).

В работе использована классификация СД (ВОЗ, 1999 г.), диагностические критерии СД (ВОЗ, 1999–2006 гг.), алгоритмы специализированной медицинской помощи при сахарном диабете (2006 г.).

Диагноз СД устанавливался на основании комплексного клинического обследования больных. Тщательно изучались анамнез жизни и заболевания больного, данные объективного статуса. Больным проводились клинико-лабораторное и функциональное обследования, включающие осмотр с определением индекса массы тела, общеклинические анализы крови и

мочи, в том числе тест на микроальбуминурию, гликированный гемоглобин. Кроме этого, выполнялись электрокардиография, ультразвуковое исследование внутренних органов. Все больные были проконсультированы невропатологом, окулистом, по показаниям – гинекологом-эндокринологом. Гликемический профиль определялся больным регулярно. Все больные СД1 на момент осмотра находились в стадии декомпенсации, что было обусловлено погрешностями в диете, плохим самоконтролем, нарушением режимных мероприятий. Все пациентки получали заместительную инсулинотерапию по интенсифицированной схеме.

В исследование не включались пациенты с выраженной сопутствующей соматической патологией, а также больные с тяжелыми проявлениями диабетических осложнений (хроническая почечная недостаточность, макроангиопатии). В работе с обследуемыми соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (2000 г., 2013 ред.).

Девушки

Нами была произведена оценка состояния системы «ПОЛ-АОЗ» у девушек, больных СД1 и контрольных групп. У девушек-европеоидов больных СД1 было зарегистрировано увеличение общих липидов (в 1,62 раза выше, $p < 0,0001$), содержания первичных (ДК) (в 1,93 раза выше, $p = 0,0003$) и конечных (ТБК-АП) (в 1,36 раз выше, $p = 0,0071$) продуктов ПОЛ (Рисунок 27). Известно, что показатель ОЛ определяет состояние энергообеспечения организма, депонирование триацилглицеролов в клетках-адипоцитах, интенсивность липоперекисных процессов [Манчук В.Т., Надточий Л.А., 2012]. Вероятно, что увеличение количества субстратов окисления может способствовать усилению липидной перекиссации, что мы наблюдаем в данных группах больных СД1. Так, у девушек происходит нарастание первичных (ДК) и конечных продуктов (ТБК-АП) ПОЛ.

Наши данные согласуются с результатами Субботиной Т.Н. (2003), согласно которым, у подростков с СД1 увеличение продуктов ПОЛ происходит на всех этапах перекиссации, что может привести к появлению в мембранах своеобразных пор за счет увеличения содержания гидрофильных углеводородных хвостов, увеличению жесткости мембраны, ее проницаемости [Субботина Т.Н., 2003]. Обнаруженное повышение концентрации ТБК-АП в плазме крови указывает на активацию перекиссных процессов в липопротеиновых комплексах, что может стать дополнительной причиной нарушения сродства липопротеинов к их рецепторам и, таким образом, способствовать образованию холестериновых бляшек на стенках. Вследствие того, что окислительный стресс является одной из основных причин развития сосудистых осложнений сахарного диабета, в группе девушек-европеоидов возможно более интенсивное формирование ангиопатий. Кроме того, обнаруженное нами повышение общих липидов у девушек данной

группы также может усиливать липопероксидацию и приводить к повреждению мембранного комплекса клеток.

У девушек-буряток практически все исследованные показатели находились на уровне контроля ($p > 0,05$), за исключением ОЛ, которые были повышены на 34% ($p = 0,0065$) (Рисунок 27). Стабильное состояние процесса ПОЛ может указывать на отсутствие повышения АФК у пациенток-буряток, а, следовательно, и фактора формирования микроангиопатий.

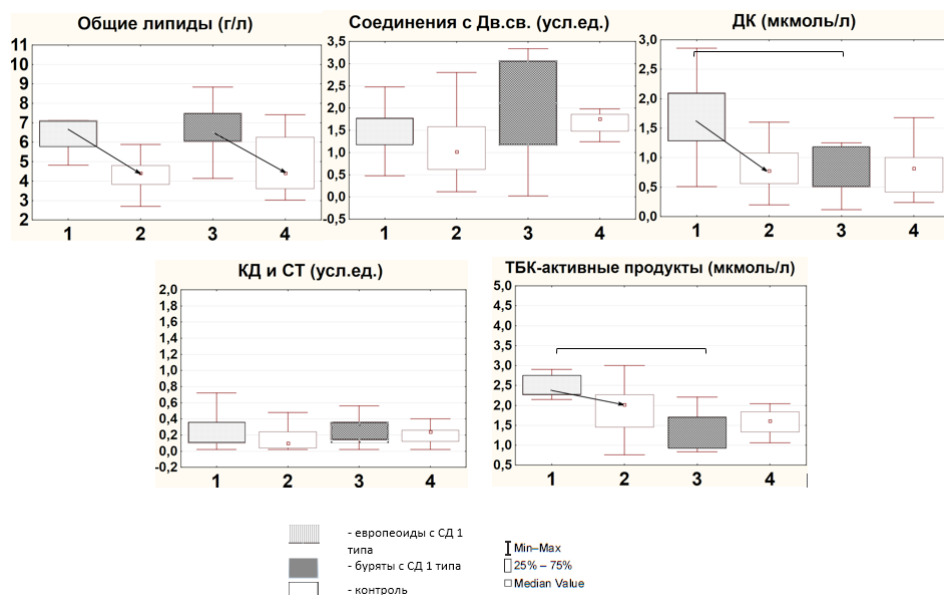


Рисунок 27 – Состояние системы ПОЛ в группах девушек больных СД1 (1 – европейцы, 3 – буряты) и контрольных группах (2 – европейцы, 4 – буряты) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

Состояние АОЗ у девушек-европеоидов, больных СД1 относительно контроля характеризовалось статистически значимым снижением активности СОД (на 19% ниже, $p = 0,0028$), увеличением GSSG (на 56% выше, $p < 0,0001$), уменьшением значений соотношения GSH/GSSG (на 37% ниже, $p = 0,0002$) (Рисунки 28, 29). Снижение активности ферментов глутатионового метаболизма и СОД может быть связано с действием АФК, способных оказывать модифицирующее действие на ферментативные белки как непосредственно, так и с помощью других механизмов (первичное взаимодействие с рядом биомолекул).

Наличие свободных SH-групп и дисульфидных мостиков, чувствительных к действию АФК, в структуре активных центров ферментов снижает их антиокислительную способность [Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2010]. Нарастающая концентрация АФК влияет на активность СОД, так

как субстратом для данного фермента являются непосредственно радикалы. Значительную роль в изменении активности ферментов может играть также усиление их гликозилирования [Субботина Т.Н., 2003]. Это способствует изменению их химической структуры, снижению каталитической активности. Косвенным показателем содержания α -токоферола в плазме крови является соотношение α -токоферол/ОЛ [Dominguez С., 1998], в данной группе отмечалось снижение данного показателя на 46% ($p=0,0001$) относительно контроля (Рисунок 29). Снижение содержания α -токоферола при развитии декомпенсированного СД1 обусловлено, по-видимому, усиленным его использованием на метаболические процессы в качестве основного неферментативного антиоксиданта.

В группе пациенток-буряток изменения в системе АОЗ касались уменьшения содержания α -токоферола (на 29% ниже, $p=0,0062$), активности СОД (на 20% ниже, $p=0,0002$), соотношения α -токоферол/ОЛ (на 46% ниже, $p<0,0001$) (Рисунки 28, 29). Более низкие концентрации факторов антиоксидантной защиты свидетельствуют как об их активном вовлечении в метаболические процессы, что имеет компенсаторное значение, так и недостаточном функционировании системы АОЗ у девушек-буряток с СД1. Данные изменения имели место на фоне отсутствия накопления продуктов ПОЛ, таким образом, можно говорить о досрочном реагировании антиоксидантных факторов у представительниц коренной народности, что может способствовать стабильности клеточных мембран и более благоприятному развитию заболевания.

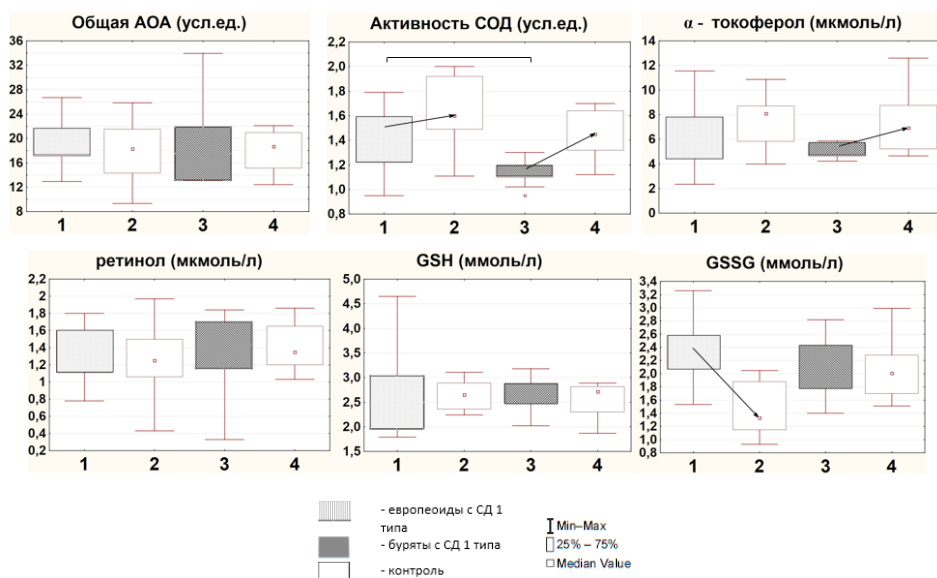


Рисунок 28 – Состояние системы АОЗ в группах девушек больных СД1 (1 – европейцы, 3 – буряты) и контрольных группах (2 – европейцы, 4 – буряты) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

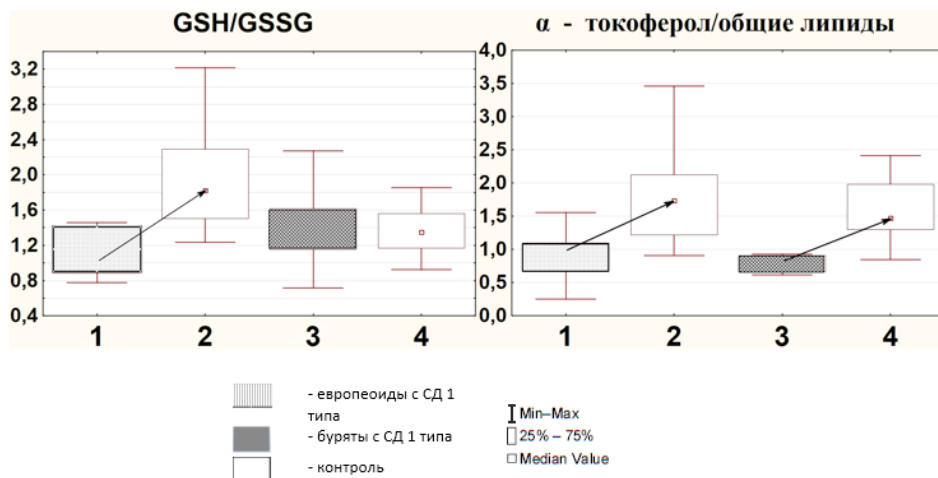


Рисунок 29 – Состояние системы АОЗ в группах девушек больных СД1 (1 – европеоиды, 3 – буряты) и контрольных группах (2 – европеоиды, 4 – буряты) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой.

Сравнение про- и антиоксидантных показателей между европеоидами и бурятками показало сниженные значения продуктов липопероксидации (ДК – в 2,08 раз, $p=0,0013$ и ТБК-АП – в 1,79 раз, $p=0,0002$) у девушек-буряток, страдающих СД1 и более высокое значение активности СОД у европеоидов (на 23%, $p=0,0016$) (Рисунки 27, 28).

Можно заключить, что у девушек-буряток происходит смещение процессов ПОЛ-АОЗ в сторону антиоксидантных факторов, в отличие от европеоидов, в группе которых имеет место активация прооксидантных процессов.

Для оценки степени выраженности прооксидантных процессов при различных патологических состояниях используется интегративный показатель – **коэффициент окислительного стресса (КОС)**, представляющий собой отношение концентрации продуктов ПОЛ к факторам антиоксидантной защиты [Колесникова, Л.И. и др., 2011; Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Долгих В.В. [и др.], 2012].

Статистически значимых различий в значениях данного показателя у больных СД1 европеоидов и бурят в сравнении с контрольными группами выявлено не было ($p>0,05$).

При этом, обнаруживалась четкая тенденция нарастания КОС у пациенток-европеоидов, что выражалось увеличением его значений в 3,37 раз ($p=0,0378$) в сравнении с больными бурятского этноса. Данный факт подтверждает смещение равновесия в системе «ПОЛ-АОЗ» в сторону активации антиоксидантных факторов у девушек-буряток с СД1, тогда как в группе пациенток-европеоидов на первом плане выступают – прооксидантные факторы (Рисунок 30).

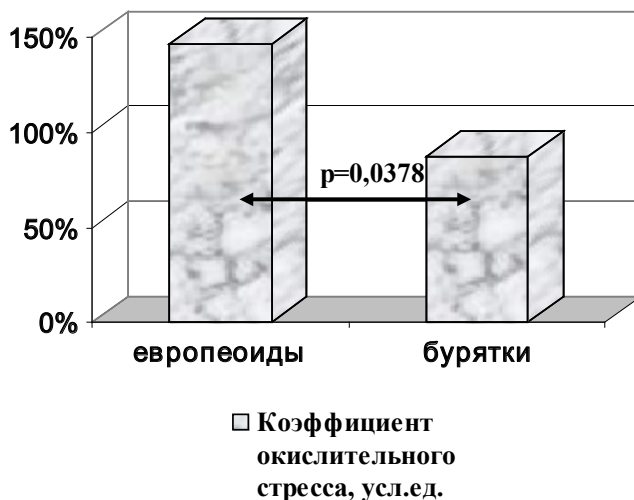


Рисунок 30 – Уровень коэффициента окислительного стресса у девушек-подростков двух этнических групп (в % по отношению к контрольным значениям), p – статистически значимые различия между показателями 2 групп.

Далее нами была произведена оценка содержания **молочной кислоты (МК), пировиноградной (ПВК) и их соотношения МК/ПВК** в исследуемых группах. Молочная кислота образуется в организме в анаэробных условиях в результате восстановления пировиноградной кислоты и может использоваться для синтеза глюкозы или гликогена. Повышение уровня лактата и снижение ПВК наблюдается при гипоксических состояниях и заболеваниях, в том числе, служит важным маркером тяжести СД. Недостаток инсулина ингибирует пируватдегидрогеназу, которая, в свою очередь, катализирует распад ПВК до конечных продуктов, сопровождающийся усиленным превращением пирувата в лактат. Обычное соотношение концентрации лактата и пирувата в сыворотке крови 10:1 сдвигается в сторону лактата.

При проведении сравнительного анализа данного рода показателей у больных-европеоидов с СД1 по сравнению с контрольной группой девушек было установлено повышение уровня МК (в 2,26 раз, $p < 0,0001$) и отношения МК/ПВК у больных диабетом (в 2,23 раза, $p < 0,0001$), а у девушек-буряток с СД1 уровень МК увеличивался в 1,22 раза ($p = 0,0038$), уровень ПВК снижался в 1,27 раз ($p = 0,0117$), а соотношение МК/ПВК было выше в 1,54 раза ($p = 0,0008$) по сравнению с контролем (Рисунок 31).

Сравнение показателей углеводного обмена между этническими группами выявило более высокие параметры МК (в 1,37 раз выше, $p = 0,0032$), более низкие ПВК (в 1,29 раз ниже, $p = 0,0245$) и, соответственно, повышенные соотношения МК/ПВК (в 1,89 раз ниже, $p = 0,0026$) у пациенток-европеоидов в сравнении с бурятками (Рисунок 31).

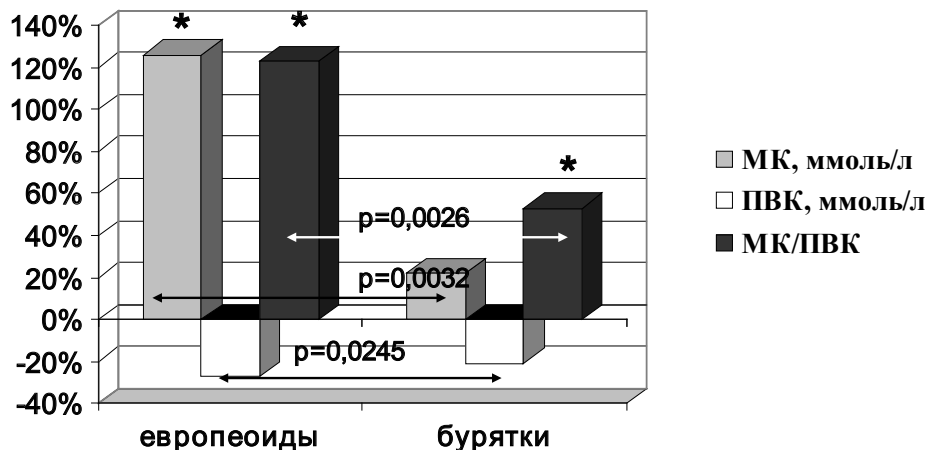


Рисунок 31 – Содержание молочной, пировиноградной кислот и их соотношения у девушек-подростков с СД1 двух этнических групп (в % по отношению к контрольным значениям; * - статистически значимые различия с показателем контрольной группы), р – статистически значимые различия между показателями 2 групп.

Следовательно, полученные данные могут указывать на повышение процессов глюконеогенеза за счет избытка лактата у девушек-европеоидов, больных СД1 и способствовать гипергликемии.

Полученные данные могут свидетельствовать о различном течении метаболических процессов у девушек с СД1 в зависимости от этнической принадлежности. Отсутствие активации липопероксидации у девушек-буряток, больных СД1, что подтверждается значениями КОС, может способствовать стабилизации и более благоприятному течению заболевания.

Женщины

Оценка процессов ПОЛ в группе женщин-европеоидов больных СД1 выявила статистически значимое увеличение уровня общих липидов (в 1,57 раз выше, $p=0,0002$), концентрации субстратов с Дв.св. – в 1,50 раз ($p=0,0116$) и уровня ДК – в 1,73 раза ($p=0,0029$) (Рисунок 32). Кроме того, отмечалась значительная активация процессов ПОЛ на стадии промежуточных – в виде значимого увеличения содержания КД и СТ в 2,03 раза ($p=0,0059$) и конечных продуктов (повышение содержания ТБК-АП – в 1,48 раза, $p=0,0062$). Выяснено, что избыточное образование продуктов ПОЛ играет существенную роль в повреждении эритроцитов и эндотелия сосудов, в формировании диабетических ангиопатий [Peerapatdit T. et al., 2006]. В возрастном аспекте было выявлено увеличение концентрации изолированных двойных связей – в 2,2 раза ($p<0,0001$), ДК – в 1,52 раза ($p=0,0121$), КД и СТ – в 2,6 раза ($p=0,0014$) у женщин-европеоидов с СД1 по сравнению с подростками.

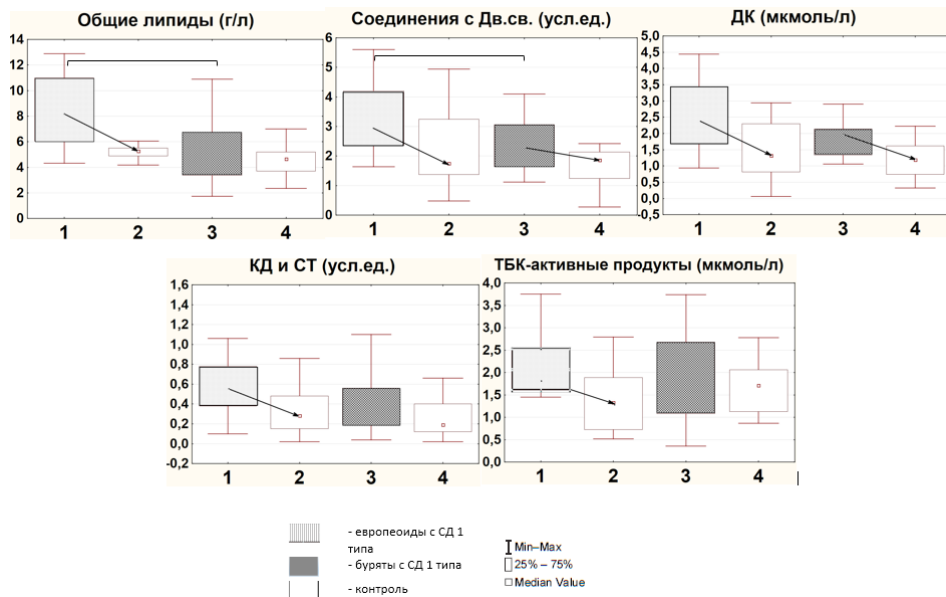


Рисунок 32 – Состояние системы ПОЛ в группах женщин больных СД1 (1 – европейцы, 3 – буряты) и контрольных группах (2 – европейцы, 4 – буряты) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

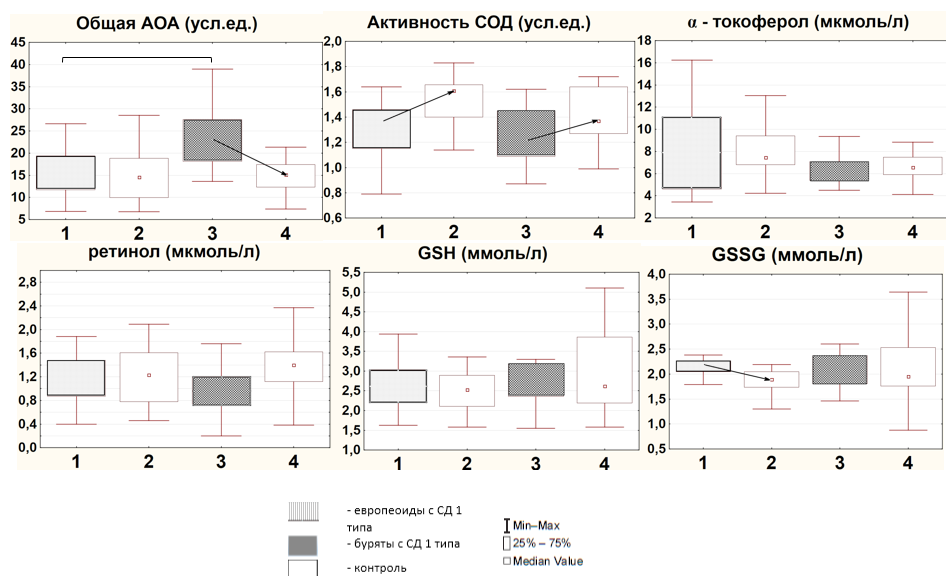


Рисунок 33 – Состояние системы АОЗ в группах женщин больных СД1 (1 – европейцы, 3 – буряты) и контрольных группах (2 – европейцы, 4 – буряты) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

Анализ состояния системы АОЗ в группе женщин-европеоидов больных СД1 показал статистически значимое снижение значений активности СОД на 16% ($p=0,0011$) и увеличение содержания GSSG на 15% ($p=0,0053$) по сравнению с женщинами контрольной группы, при неизменных значениях общей АОА (Рисунок 33). Поскольку важными являются метаболические взаимоотношения между плазменным содержанием α -токоферола и общими липидами (ОХС+ТАГ) [Dominguez С., 1998], мы ввели соотношение α -токоферол/общие липиды, которое косвенно свидетельствует об уровне данного витамина. Обнаружены сниженные значения данного показателя (на 36% ниже, $p=0,0231$) у женщин-европеоидов, больных СД1 в сравнении с контролем (Рисунок 34).

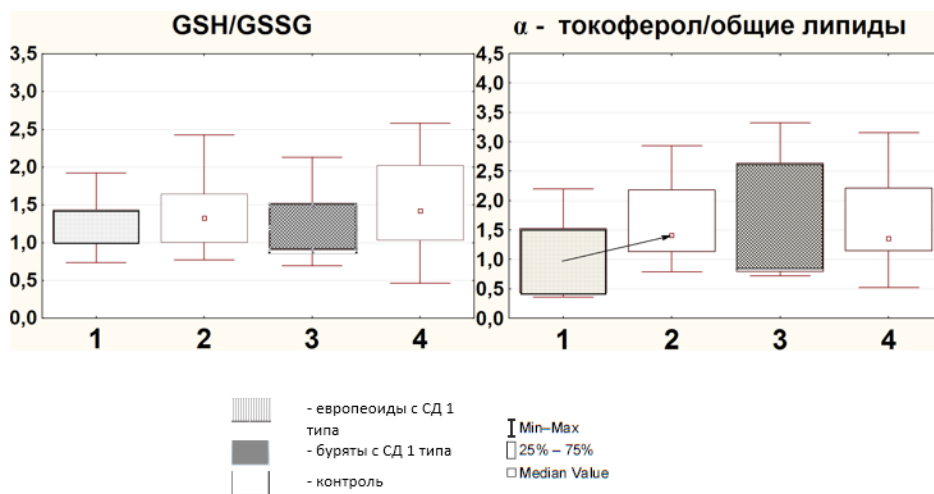


Рисунок 34 – Состояние системы АОЗ в группах девушек больных СД1 (1 – европеоиды, 3 – буряты) и контрольных группах (2 – европеоиды, 4 – буряты) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой.

Усиление активности липопероксидных процессов на всех стадиях продуктов ПОЛ без закономерного повышения компонентов системы АОЗ может привести к нарушению различных звеньев гемостаза и повышению агрегации форменных элементов крови, что в свою очередь влечет за собой увеличение вязкости крови, утолщению базальной мембраны сосудистой стенки, замедлению кровотока на уровне мелких и сосудов среднего калибра, нарушению реологических свойств крови, ухудшению микроциркуляции [Дедов И.И. и др., 2013]. Выявленное ранее [Бардымова Т.П., 2007] нарушение липидного обмена у пациенток данной этногруппы совместно с показателями окислительного стресса являются факторами риска развития микроангиопатии. В сравнении с девушками-подростками с СД1 в группе женщин-европеоидов с СД1 отмечалось статистически значимое снижение значений общей АОА на 21% ($p=0,0427$).

У пациенток-буряток с СД1 по отношению к контрольной группе было выявлено статистически значимое возрастание содержания субстратов с изолированными Дв.св. в 1,42 раза ($p=0,0045$) (Рисунок 32). Закономерно происходило значимое увеличение содержания первичных продуктов ПОЛ – ДК в 1,64 раза ($p=0,0005$). Усиление процессов липолиза, вызванное дефицитом инсулина приводит к возрастанию концентрации субстратов ПОЛ, содержащих изолированные двойные связи, вследствие чего отмечается рост первичных продуктов липопероксидации – ДК [Мохорт Т.В., 2012]. Диеновые конъюгаты относятся к токсическим метаболитам, которые оказывают повреждающее действие на липопротеиды, белки, ферменты и нуклеиновые кислоты [Меньщикова Е.Б. и др., 2006]. При сравнении показателей липопероксидации двух возрастных групп обнаружено увеличение ДК в 2,44 раза ($p<0,0001$) в группе женщин-буряток с СД1 в сравнении с подростками.

Анализ состояния системы АОЗ у пациенток с СД1 бурятского этноса показал статистически значимое повышение уровня общей АОА крови на 61% ($p<0,0001$), при значимом снижении активности основного фермента системы АОЗ – СОД на 11% ($p=0,0425$) (Рисунок 33). СОД выполняет ключевую роль на первой линии защиты организма от избыточной продукции супероксидного анион-радикала [Меньщикова Е.Б. и др., 2017]. Вероятно, небольшое снижение активности данного фермента обусловлено его функционированием на первоначальных этапах процессов ПОЛ. Обращает на себя внимание также повышенный рост уровня общей АОА крови у пациенток-буряток, что, возможно, способствует устойчивости к отрицательному воздействию оксидативного стресса и может рассматриваться как защитная реакция, способствующая благоприятному течению заболевания. По полученным ранее клиническим данным было выявлено, что поздние сосудистые осложнения (диабетическая ретинопатия и диабетическая нефропатия) у больных СД1 бурятского этноса встречаются реже, чем среди больных других этнических групп и среднестатистических показателей [Бардымова Т.П., 2007; Карлова Н.Г., 2005]. Увеличение мощности антиоксидантной системы создает определенную гарантию против чрезмерной активации ПОЛ. В системе АОЗ с возрастом у женщин-буряток, больных СД1 отмечалось увеличение содержания α -токоферола на 29% ($p=0,0291$), соотношения α -токоферол/ОЛ на 94% ($p=0,0075$) в сравнении с пациентками подросткового периода.

Сравнение метаболитов процесса пероксидации липидов в двух этнических группах показало усиление активности процессов ПОЛ в группе пациенток-европеоидов (Рисунок 32). Были выявлены статистически значимые различия по концентрации ОЛ – в 1,46 раз выше ($p=0,0018$) и субстратов с Дв.св. – в 1,37 раз ($p=0,0267$) выше, чем в группе больных бурятского этноса. Кроме того, была отмечена тенденция к накоплению КД и СТ и конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ ($p>0,05$). В системе АОЗ в группе пациенток-европеоидов отмечалось снижение значений общей

АОА крови на 32% ($p=0,0015$) по отношению к больным буряткам (Рисунок 33). Накопление токсичных липоперекисных соединений, при сниженной активности компонентов АОЗ может оказывать негативное влияние на течение диабета у больных женщин-европеоидов.

Учитывая представленные результаты, можно утверждать, что у пациенток-буряток по сравнению с европеоидами процессы липопероксидации при СД1 характеризуются низкой интенсивностью. Несомненно, это связано с генетическими особенностями и традиционным стереотипом питания представительниц бурятского этноса, что способствует устойчивости к формированию дисрегуляционных процессов.

Далее нами был вычислен **коэффициент окислительного стресса**, позволяющий одновременно оценивать состояние, как ПОЛ, так и АОЗ процессов.

На рисунке 35 показано значительное увеличение значений КОС в группе женщин-европеоидов (в 8,88 раза, $p=0,0006$) и буряток (в 4,64 раза, $p=0,0006$). С возрастом у женщин-европеоидов с СД1 (в сравнении с девушками с СД1) также увеличиваются средние значения КОС – в 3,55 раз ($p=0,0102$).

Показательно, что степень роста данного параметра у пациенток-европеоидов значительно выше, хотя и не значимо, чем у женщин бурятского этноса. Это еще раз доказывает наличие интенсификации процессов, формирующих окислительный стресс в группе европеоидов, а именно чрезмерное образование токсичных продуктов липопероксидации и недостаточность антиоксидантных факторов.

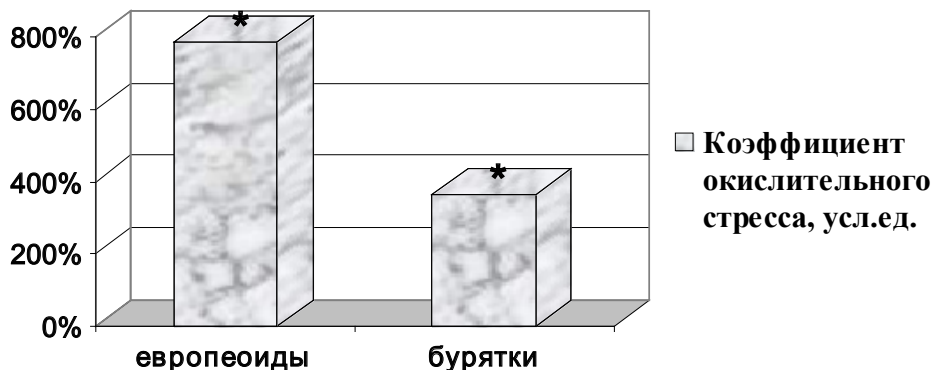


Рисунок 35 – Уровень коэффициента окислительного стресса у женщин репродуктивного возраста с СД1 двух этнических групп (в % по отношению к контрольным значениям; * – статистически значимые различия с показателем КОС контрольной группы).

Далее был произведен анализ содержания основных компонентов углеводного обмена – МК, ПВК и их соотношения МК/ПВК.

Не обнаружено статистически значимых отличий в параметрах лактата, пирувата, их соотношения между больными-европеоидами с СД1 и

больными-бурятками с СД1 ($p > 0,05$) (Рисунок 36). Однако, при проведении сравнительного анализа данного рода показателей у больных с СД1 европеоидов по сравнению с контрольной группой женщин было установлено повышение уровня МК (в 2,31 раз, $p < 0,0001$) и отношения МК/ПВК у больных диабетом (в 1,72 раза, $p = 0,0461$), а у женщин-буряток, больных диабетом, уровень МК увеличивался в 1,3 раза ($p = 0,0002$), а соотношение МК/ПВК – в 1,76 раза ($p = 0,0015$) по сравнению с контролем. С возрастом статистически значимые различия были обнаружены только в группе женщин бурятского этноса – соотношение МК/ПВК увеличивалось в 1,58 раз ($p = 0,0363$).

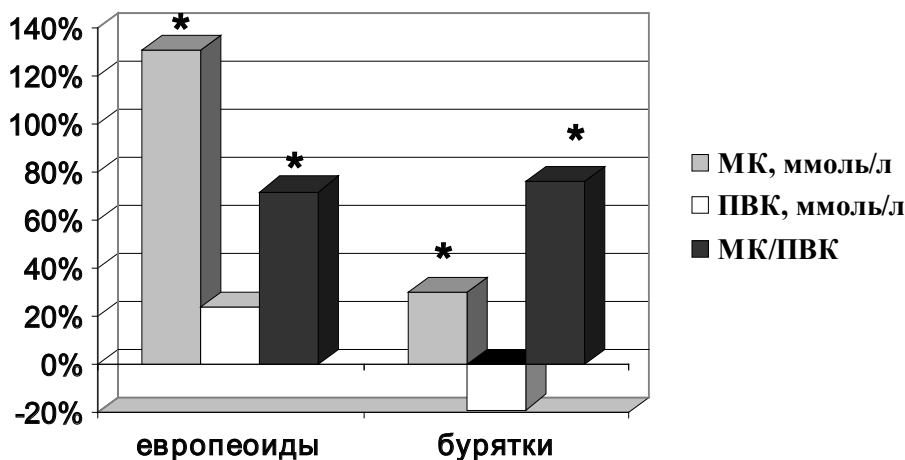


Рисунок 36 – Содержание молочной, пировиноградной кислот и их соотношения у женщин с СД1 двух этнических групп (в % по отношению к контрольным значениям; * - статистически значимые различия с показателями контрольной группы).

Выявленные изменения могут свидетельствовать о повышении процессов глюконеогенеза за счет избытка лактата у женщин-европеоидов, больных СД1.

3.2. Состояние основных звеньев нейроэндокринной регуляции и процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты при бесплодии и гиперпролактинемии

Далее было обследовано 63 женщины с функциональной гиперпролактинемией и бесплодием, обратившиеся по поводу бесплодия в браке в Республиканский перинатальный центр г. Улан-Удэ (41 – европеоиды и 22 – бурятки, средний возраст $29,9 \pm 1,2$ и $30,52 \pm 1,1$ лет соответственно).

Обследование больных с бесплодием и гиперпролактинемией проводилось по стандартам ВОЗ и включало: анкетирование и анализ медицинской документации, протоколов лапароскопических операций, общеклиническое обследование, гинекологическое бимануальное обследование, УЗИ органов малого таза, гистеросальпингографию, эндоскопические методы обследования, обследование супруга.

Основными критериями лабораторно-инструментальной диагностики функциональной гиперпролактинемии были: повышение уровня пролактина выше 600 мЕД/мл в сыворотке крови в фолликулиновую фазу менструального цикла; данные компьютерной или магнитно-резонансной томографии об отсутствии органической патологии гипофиза и пограничных областей (микро- и макроаденомы, синдрома пустого турецкого седла; опухолей, блокирующих допаминергические торможения секреции пролактина и др.) [Levine S., Muneuyirci-Delale O., 2018]. Клиническими критериями заболевания являлись: нарушения менструального цикла по типу олигоменореи на фоне ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), или НЛФ с регулярным ритмом менструаций; галакторея. Критерием включения в группу также было отсутствие у пациенток беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года. При формировании групп были исключены пациентки с синдромом овариальной и (или) надпочечниковой гиперандрогении, гипотиреозом, с генитальным эндометриозом, с инфекционно-воспалительными процессами органов малого таза. Из исследования были исключены лица, принимающие лекарственные препараты, которые способствуют повышению концентрации пролактина (нейролептики, антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, пероральные контрацептивы, антигистаминные препараты, опиаты), а также имеющие хроническую почечную патологию, при которой наблюдается симптоматическая гиперпролактинемия. Для исключения бесплодия у мужчин – партнеров обследуемых женщин из первой клинической группы, проводилось анамнестическое и клинико-гормональное обследование, а также исследование проб спермы.

Контрольные группы составили 20 – женщин-европеоидов и 20 – буряток (средний возраст составил – 28,65±1,5 лет и 29,21±1,9 лет, соответственно). Критериями включения в контрольную группу было: репродуктивный возраст (19–40 лет), наличие в анамнезе беременности, закончившейся родами в течение последних 2-х лет; отсутствие нейроэндокринных нарушений и лактации; регулярный менструальный цикл; отсутствие тяжелой соматической патологии, применение барьерной, химической или внутриматочной контрацепции.

В работе с обследуемыми соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (2000 г., 2013 ред.).

Результаты, характеризующие состояние гормонального статуса у пациенток с бесплодием и ГПРЛ представлены на рисунке 37.

При сравнительном анализе гормонального статуса у женщин-европеоидов с бесплодием и ГПРЛ по сравнению с контрольными значениями выявлено увеличение концентрации в сыворотке крови: ПРЛ в 2,90 раз ($p=0,0000$), ФСГ в 1,35 раз ($p=0,0008$), Тс в 1,39 раз ($p=0,0053$) и снижение соотношения ЛГ/ФСГ – в 1,46 раз ($p=0,0047$) (Рисунок 37). Повышение концентрации пролактина в сыворотке крови у больных женщин указывает на активацию гипоталамо-гипофизарной системы, причинами которой могут быть ее функциональные нарушения. Причем, у женщин с бесплодием и ГПРЛ отмечается умеренное повышение содержания ПРЛ, которое можно трактовать как идиопатическую форму ГПРЛ [Корнеева И.Е., 1995]. Увеличение ФСГ на фоне гиперпролактинемии может свидетельствовать о нарушениях на уровне гипоталамуса. Высокий уровень ПРЛ блокирует действие гонадотропинов на яичники, чем тормозит секрецию эстрогенов, происходит блокада овуляции. Существующая гипоталамо-гипофизарная дисфункция обуславливает снижение функции яичников, вследствие чего возможно увеличение уровня ФСГ по механизму обратной связи.

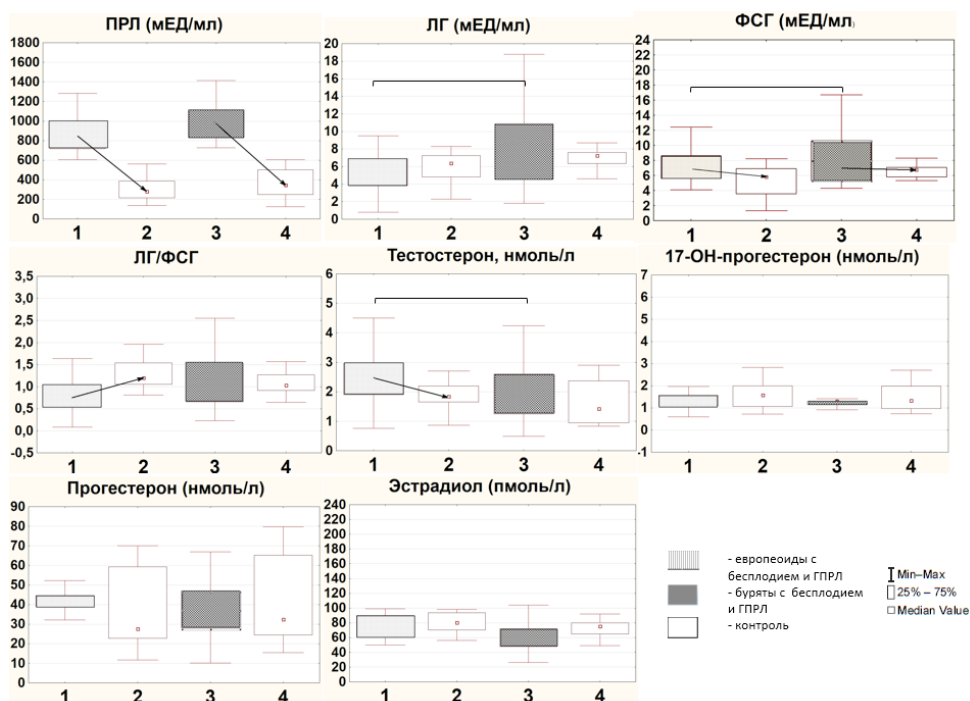


Рисунок 37 – Состояние гормонального статуса в группах бесплодных женщин с ГПРЛ (1 – европеоиды, 3 – буряты) и контрольных группах (2 – европеоиды, 4 – буряты) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

У пациенток бурятского этноса по отношению к контрольной группе изменения в системе нейроэндокринной регуляции связаны с увеличением уровня ПРЛ в 2,74 раза ($p < 0,0001$) и ФСГ в 1,35 раз ($p = 0,0333$) (Рисунок 37).

При оценке межэтнических различий в содержании параметров гормонального статуса нами были обнаружены повышенные значения ЛГ (в 1,47 раз, $p = 0,0068$), ФСГ (в 1,24 раза, $p = 0,0414$) и сниженные значения Тс (в 1,28 раз, $p = 0,0465$) у пациенток-буряток по сравнению с европеоидами (Рисунок 37).

Показатели гипофизарно-тиреоидной системы у женщин, больных бесплодием с ГПРЛ и контрольных групп изменялись незначительно и заключались в снижении уровня Т4св. у пациенток-европеоидов как по отношению к контролю (на 27% ниже, $p < 0,0001$), так и по отношению к пациенткам-буряткам (на 14% ниже, $p = 0,0036$) (Рисунок 38). Несмотря на то, что данный показатель находится в диапазоне референсных значений, снижение концентрации Т4св. для пациенток-европеоидов является неблагоприятным фактором при оценке состояния тиреоидной функции. Даже незначительное снижение показателя можно расценивать как состояние субклинического гипотиреоза [Фадеев В.В., 2004]. Не исключено, что такие изменения могут являться одной из причин повышения в крови ПРЛ.

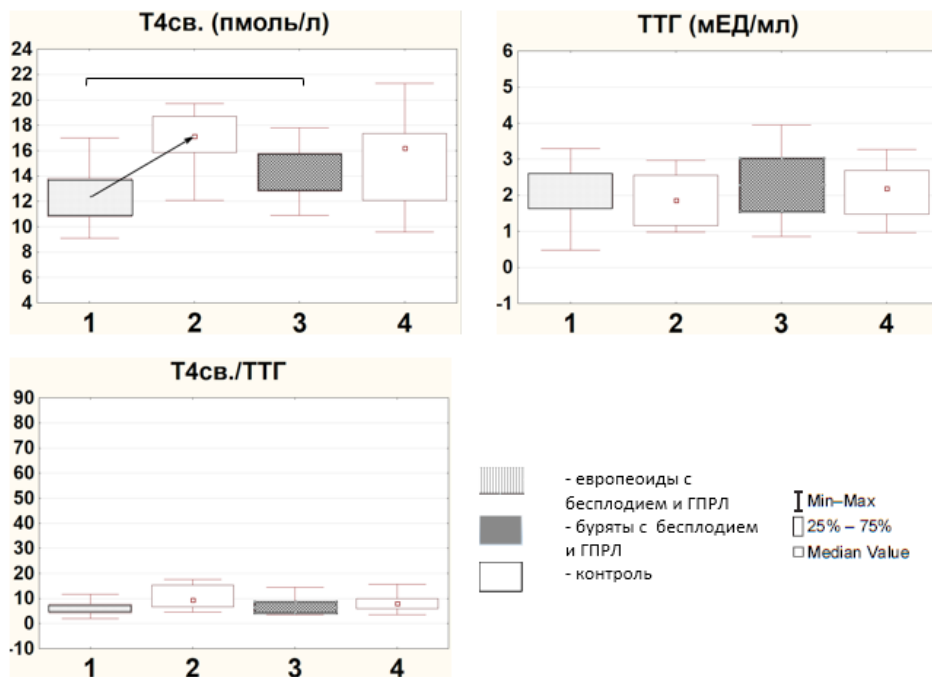


Рисунок 38 – Состояние гипофизарно-тиреоидной системы в группах бесплодных женщин с ГПРЛ (1 – европеоиды, 3 – буряты) и контрольных группах (2 – европеоиды, 4 – буряты) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

При интегративной оценке результатов исследования показателей системы «ПОЛ-АОЗ» в группах бесплодных женщин двух этнических групп с ГПРЛ были выявлены как сходные тенденции, так и разнонаправленные изменения относительно соответствующих контрольных значений (Рисунок 39). При анализе содержания интермедиатов процесса ПОЛ в группах бесплодных женщин-европеоидов и буряток с ГПРЛ в сравнении с контрольными группами статистически значимых различий по содержанию субстратов с изолированными двойными связями, уровню первичных и вторичных продуктов липопероксидации выявлено не было ($p > 0,05$).

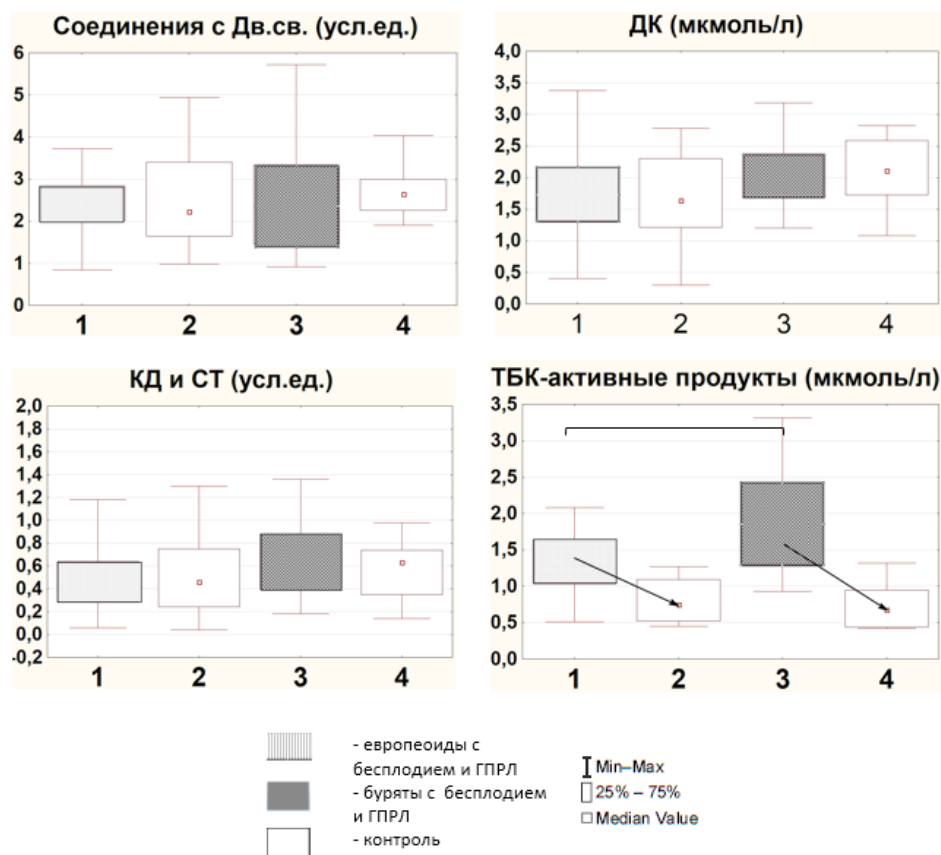


Рисунок 39 – Состояние системы ПОЛ в группах женщин больных бесплодием и ГПРЛ (1 – европеоиды, 3 – буряты) и контрольных группах (2 – европеоиды, 4 – буряты) ($M \pm \sigma$, Me, 25%-75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

При этом, на фоне относительно устойчивых показателей первичного звена процесса ПОЛ у бесплодных женщин с ГПРЛ обеих этногрупп было отмечено усиление (относительно контрольных значений) активности липоперекисных процессов на стадии образования конечных продуктов (Ри-

сунок 39). Так, в группе пациенток-европеоидов отмечалось статистически значимое увеличение концентрации ТБК-активных продуктов в 1,72 раза ($p < 0,0001$), у пациенток-буряток значения ТБК-активных продуктов повышались в 2,4 раза ($p < 0,0001$), по сравнению с аналогичными величинами контрольных групп. Сравнение показателей процесса ПОЛ у больных двух этногрупп показало более высокое содержание конечных ТБК-активных продуктов – в 1,29 раз ($p = 0,0081$) у женщин-буряток, чем в группе европеоидов. Высокий уровень ТБК-активных продуктов ПОЛ в крови у пациенток-европеоидов и буряток может свидетельствовать как об интенсивном метаболизме первичных продуктов, так и о замедленном выведении этих токсичных веществ из организма. Известно, что продукты, образующиеся на конечных этапах перекисного каскада, обладают многосторонним повреждающим эффектом на многие биополимеры и клеточные структуры [Ланкин В.З. и др., 2008; Меньщикова Е.Б. и др., 2006].

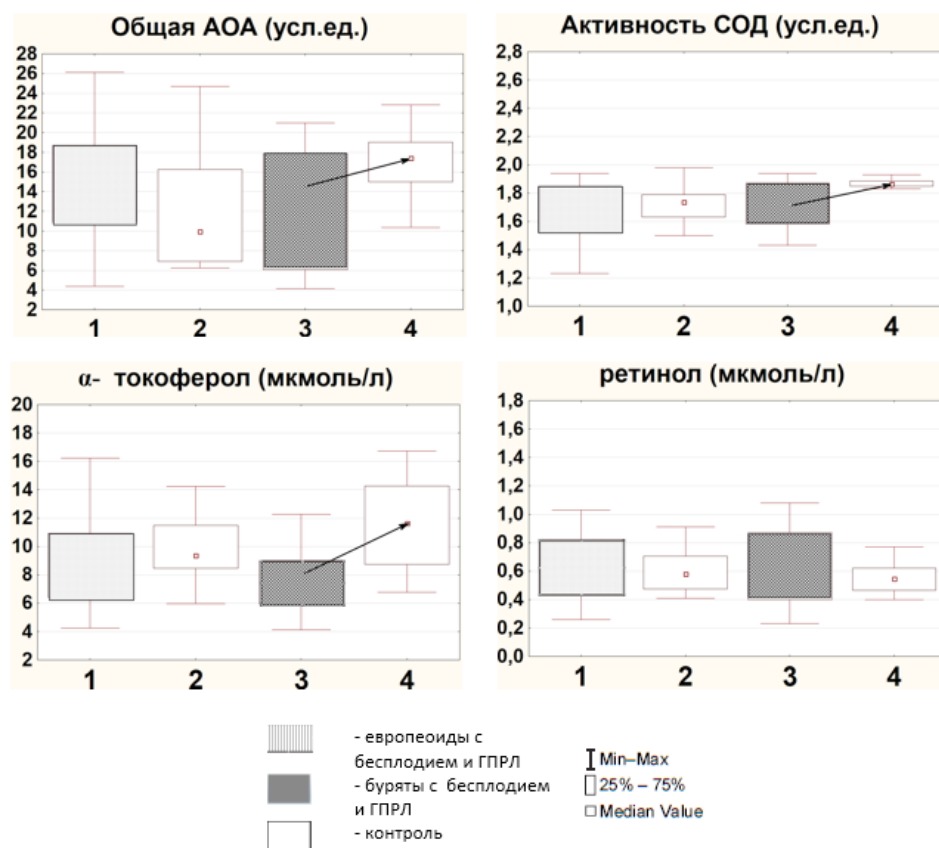


Рисунок 40 – Состояние системы АОЗ в группах женщин больных бесплодием и ГПРЛ (1 – европеоиды, 3 – буряты) и контрольных группах (2 – европеоиды, 4 – буряты) ($M \pm \sigma$, Me, 25%–75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

При оценке состояния системы АОЗ у пациенток с бесплодием и ГПРЛ нами отмечено, что для европеоидов характерным является снижение концентрации восстановленного глутатиона на 21,49% ($p < 0,0001$) с закономерным уменьшением соотношения GSH/GSSG на 19% ($p = 0,0006$), а для пациенток-буряток с ГПРЛ – снижение общей АОА крови на 28,35% ($p = 0,0032$), активности СОД на 9% ($p = 0,0006$) и уровня α -токоферола на 28,15% ($p = 0,003$) (Рисунки 40, 41). Сравнение показателей системы АОЗ у пациенток двух этногрупп не показало статистически значимых межэтнических различий ($p > 0,05$).

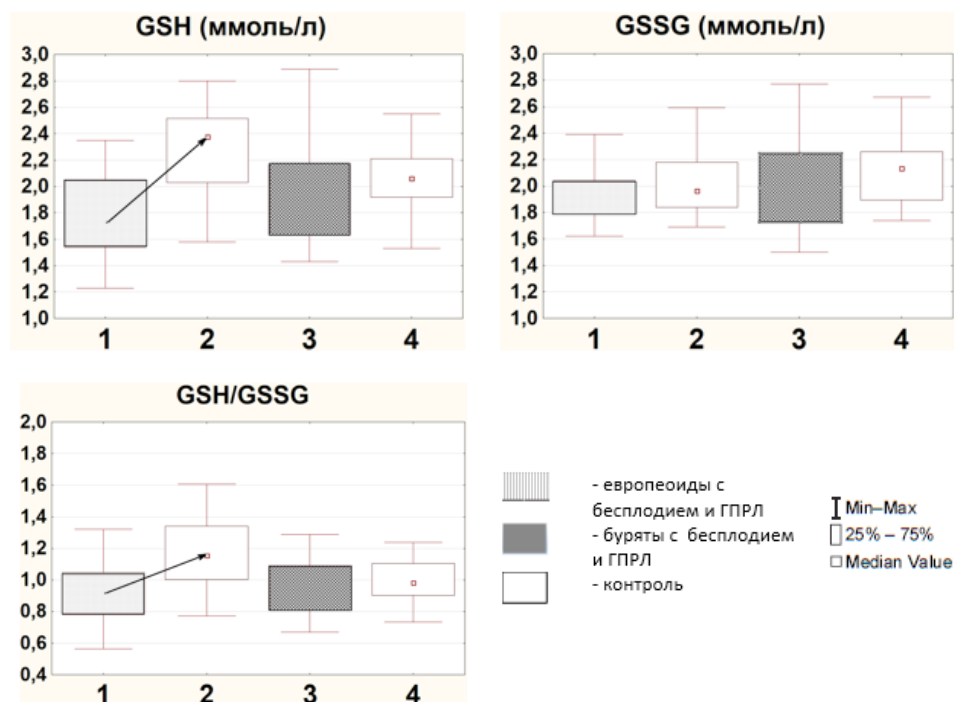


Рисунок 41 – Содержание компонентов системы глутатиона в группах женщин больных бесплодием и ГПРЛ (1 – европеоиды, 3 – буряты) и контрольных группах (2 – европеоиды, 4 – буряты) ($M \pm \sigma$, Me, 25%–75%). Статистически значимые различия между группами обозначены стрелкой и скобками.

Известно, что ограничение перекисидации липидов в клетке на разных этапах реализуется различными системами как ферментативной, так и неферментативной природы. В когорте пациенток-европеоидов были зарегистрированы изменения в системе глутатиона. Известно, что низкомолекулярная небелковая система глутатиона («восстановленный – окисленный глутатион») при участии специальных ферментов обеспечивает антиоксидантный эффект.

Снижение соотношения восстановленный/окисленный глутатион в данной группе больных может предполагать несостоятельность ферментативного звена системы АОЗ, в частности – глутатионпероксидазы, катализирующей реакцию восстановления глутатионом гидроперекисей и нестойких органических перекисей, а также падение активности глутатионредуктазы, регенерирующей глутатион в основную восстановленную форму [Ланкин В.З. и др., 2008; Меньщикова Е.Б. и др., 2006].

У пациенток-буряток изменения носят более выраженный характер, в частности, значительно снижены показатели общей АОА по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в условиях патологического процесса имеет место уменьшение содержания жирорастворимого витамина антиоксидантного действия – α -токоферола, что напрямую может влиять на репродуктивную функцию женщин.

Интегральные показатели являются, как правило, более информативными при оценке нарушения антиоксидантного статуса и развития окислительного стресса по сравнению с отдельными параметрами. Нами оценивался коэффициент окислительного стресса у женщин с бесплодием и ГПРЛ двух этногрупп. Получено, что значения данного показателя в группе европеоидов оставались практически на уровне контроля ($p > 0,05$), в то время как у женщин-буряток повышались в 4,64 раза ($p = 0,0350$) относительно контрольной группы (Рисунок 42). Также были обнаружены значимые различия КОС между пациентками двух групп, уровень, которого был выше у женщин-буряток (в 2,34 раза, $p < 0,0001$). Возможно, что определенное влияние на формирование метаболизма у бесплодных женщин бурятского этноса оказывают наследственно-обусловленные факторы, что выражается в снижении реактивности системы АОЗ в данной группе пациенток.

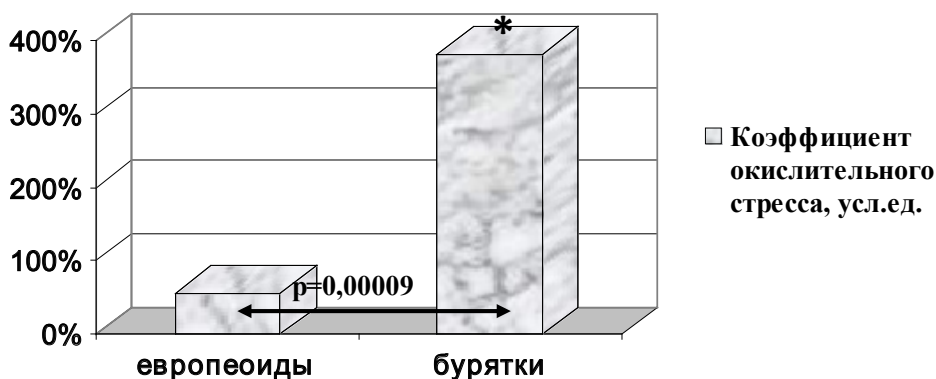


Рисунок 42 – Уровень коэффициента окислительного стресса у женщин репродуктивного возраста с бесплодием и ГПРЛ двух этнических групп (в % по отношению к контрольным значениям; * – статистически значимые различия с показателем КОС контрольной группы), p – статистически значимые различия между показателями 2 групп.

3.3. Сравнительный анализ изменения функциональных связей показателей гормонального статуса, липидного обмена, процессов пероксидации липидов и антиоксидантной защиты у больных сахарным диабетом 1 типа и гиперпролактинемией

Для анализа внутри- и межсистемных отношений в группах девушек и женщин с СД1 и женщин с бесплодием и ГПРЛ был проведен корреляционный анализ. На рисунках 43, 44, 45, 46, 47, 48 приведены только статистически значимые корреляции.

Девушки с СД1

Корреляционный анализ, проведенный у девушек-пациенток с СД1 европеоидов и буряток показал наличие 6 взаимосвязей в группе европеоидов и 4 у европеоидов контрольной группы, 4 – в группе пациенток бурятского этноса и 5 в соответствующей контрольной группе (Рисунки 43, 44). На различных этапах липопероксидного процесса в контрольной группе девушек-европеоидов отмечалась активность определенного рода антиоксидантов: α -токоферол-КД и СТ ($p=0,034$), СОД-КД и СТ ($p=0,038$), СОД-ТБК-АП ($p=0,038$) (Рисунок 43). Также была выявлена тесная зависимость пирувата от уровня общих липидов ($p=0,018$). У девушек-европеоидов, больных СД1 отмечалась положительная зависимость содержания ТБК-активных продуктов от количества субстратов окисления – Дв.св. ($p=0,002$), что подтверждало факт увеличения данных интермедиатов в группе (Рисунок 43). Взаимосвязь СОД с ТБК-активными продуктами, характерная для контроля, становится обратной ($p=0,003$), также как и не сохраняются зависимости вторичных продуктов ПОЛ – КД и СТ от концентрации антиоксидантов. Несмотря на ряд взаимосвязей, свидетельствующих о влиянии антиоксидантных факторов на этапе инактивации первичных продуктов ПОЛ: ретинол-ДК ($p=0,002$), GSSG-ДК ($p=0,035$), GSSG-СОД ($p=0,048$), данных изменений явно не достаточно, в связи с чем мы наблюдаем развитие окислительного стресса у пациенток-европеоидов. Отрицательную взаимосвязь обнаруживает также значимый маркер гипоксических процессов, имеющих место при СД1 – лактат. Зависимость его содержания от уровня общих липидов (МК-ОЛ ($p=0,005$)) может указывать на усиление лактатацидоза в группе больных СД1 и, соответственно, негативных влияний данного компонента на метаболические процессы в организме.

В контрольной группе девушек бурятского этноса отмечались взаимосвязи окисленной формы глутатиона с ТБК-активными продуктами ПОЛ ($p=0,016$) (Рисунок 44). Параметр общих липидов находился в положительной зависимости от уровня α -токоферола ($p=0,023$), что объясняется их тесными структурными взаимоотношениями. Активность СОД состояла в

обратной зависимости от уровня ретинола ($p=0,023$), что обусловлено, вероятно, ее функционированием на различных этапах ПОЛ. В тесной связи с компонентами липопероксидации находился параметр углеводного обмена – пируват (ПВК-ретинол ($p=0,038$), ПВК-СОД ($p=0,005$), что свидетельствовало о наличии межсистемных взаимоотношений в контрольной группе девушек-буряток.

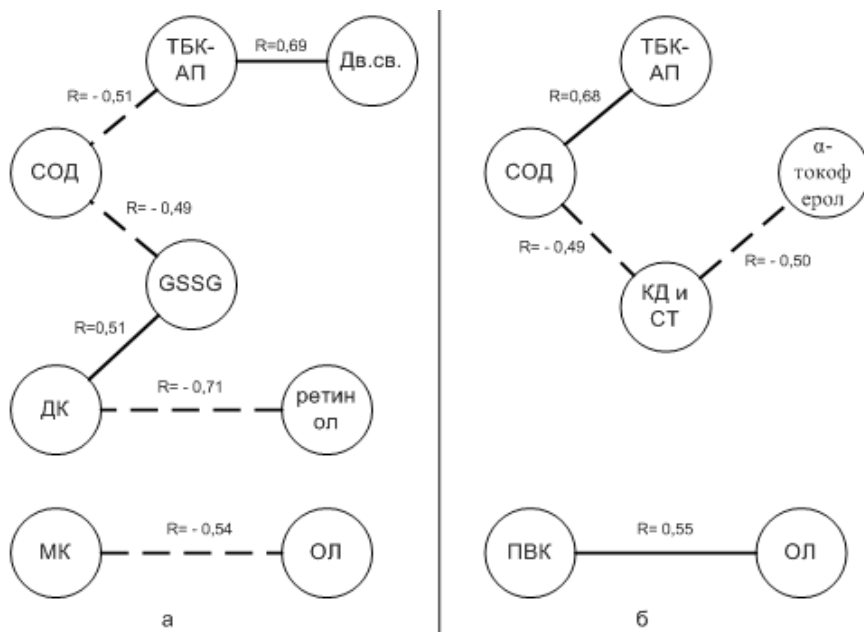


Рисунок 43 – Структура корреляционных взаимосвязей между показателями у девушек-европеоидов с СД1 (а) и европеоидов контрольной группы (б).

(Здесь и далее на рисунках 19, 20, 21, 22,23 обозначены направления корреляционных связей: — прямая; --- обратная).

У девушек-буряток, больных СД1 сниженный уровень α -токоферола, обнаруженный ранее, не способствовал увеличению содержания токсичных интермедиатов ПОЛ (α -токоферол-ДК, $p=0,046$), α -токоферол-ТБК-АП ($p=0,004$) (Рисунок 44). Также были выявлены стабильные зависимости общей АОА крови с некоторыми антиоксидантами: ретинол-АОА ($p=0,024$) GSH-АОА ($p=0,041$), что характеризует активность витаминов и показателей ферментативной активности в группе больных.

Женщины с СД1

Анализ корреляционных связей в группе женщин-европеоидов, больных СД1 показал наличие 3 зависимостей, у пациенток-буряток – двух (Рисунки 45, 46). Контрольные группы отличались большим разнообразием взаимосвязей: 13 у европеоидов (6 положительной и 7 – отрицательной на-

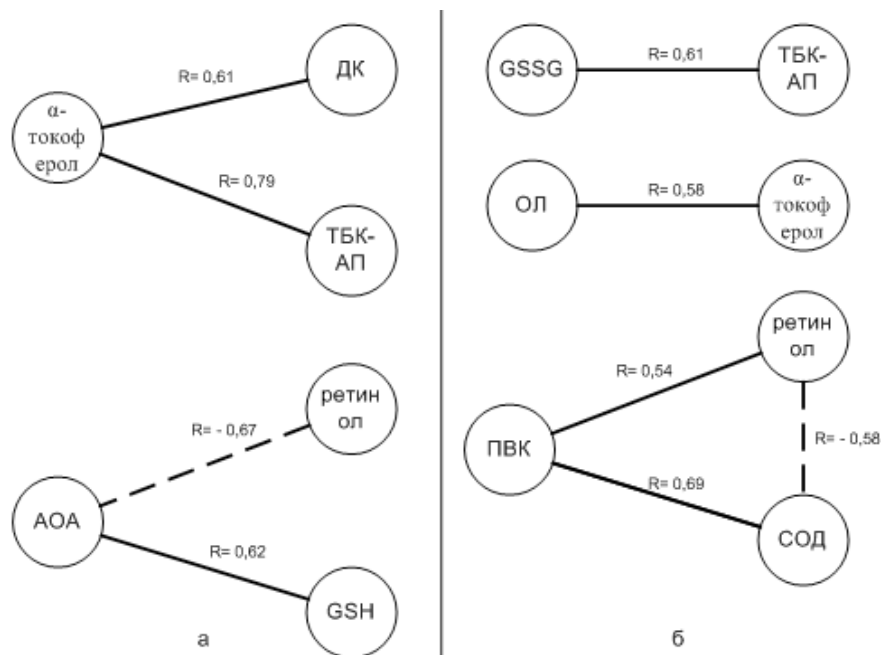


Рисунок 44 – Структура корреляционных взаимосвязей между показателями у девушек-буряток с СД1 (а) и буряток контрольной группы (б).

правленности) и 3 положительных у представительниц бурятского этноса. Контрольная группа европеоидов отличалась многочисленными взаимосвязями основных параметров, обладающих антиоксидантной активностью: связи общей АОА с Дв.св. ($p=0,005$), ДК ($p=0,000$), КД и СТ ($p=0,022$), ТБК-АП ($p=0,012$), α -токоферолом ($p=0,027$), ретинолом ($p=0,019$), связи α -токоферола с Дв.св. ($p=0,047$) и КД и СТ ($p=0,043$), связи СОД с Дв.св. ($p=0,004$), ДК ($p=0,0012$), ТБК-АП ($p=0,000$), общей АОА ($p=0,043$) и α -токоферолом ($p=0,040$) (Рисунок 45). В группе пациенток-европеоидов с СД1 адекватного реагирования системы антиоксидантов, как в контрольной группе, не наблюдалось, о чем свидетельствовали взаимосвязи: ретинол-Дв.св. ($p=0,045$), ретинол-ДК ($p=0,000$), при этом в отношении средних значений данного показателя значимых изменений выявлено не было (Рисунок 46). В контрольной группе женщин-буряток отмечалось 3 взаимосвязи в системе АОЗ: GSSG-ТБК-АП ($p=0,000$), α -токоферол-ТБК-АП ($p=0,000$) и СОД-КД и СТ ($p=0,000$), свидетельствующие о функционировании антиоксидантов различного генеза в процессе инактивации токсичных метаболитов ПОЛ (Рисунок 46). В группе женщин, больных СД1 бурятского этноса отмечалось взаимодействие с системой глутатиона на начальном этапе ПОЛ – GSSG-Дв.св. ($p=0,024$). Лактат обнаруживал отрицательную зависимость с показателем ОЛ ($p=0,008$) (Рисунок 46).

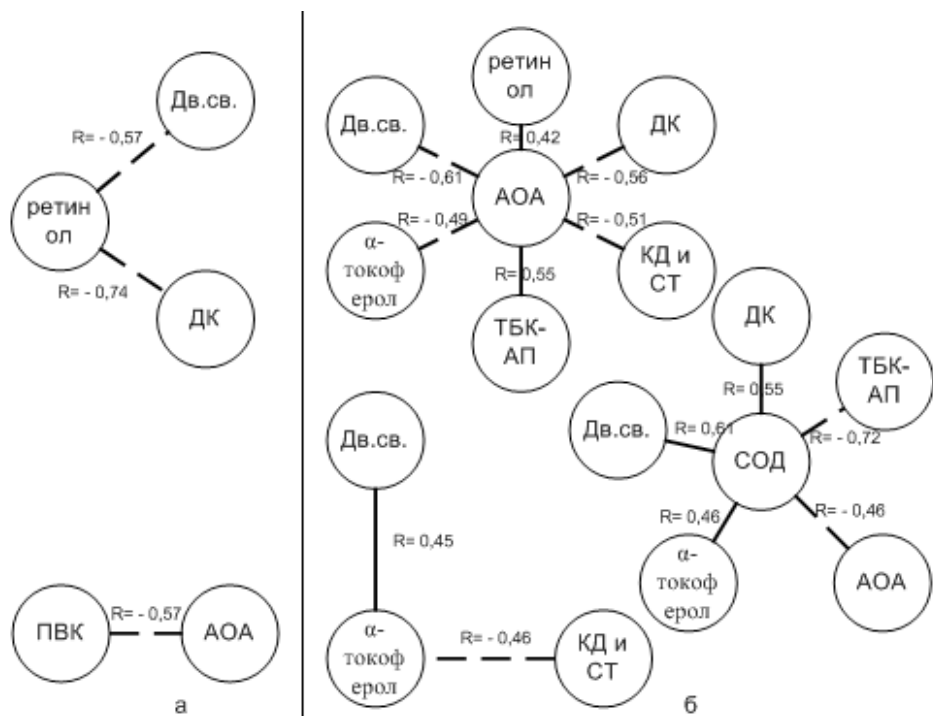


Рисунок 45 – Структура корреляционных взаимосвязей между показателями у женщин-европеоидов с СД1 (а) и женщин-европеоидов контрольной группы (б).

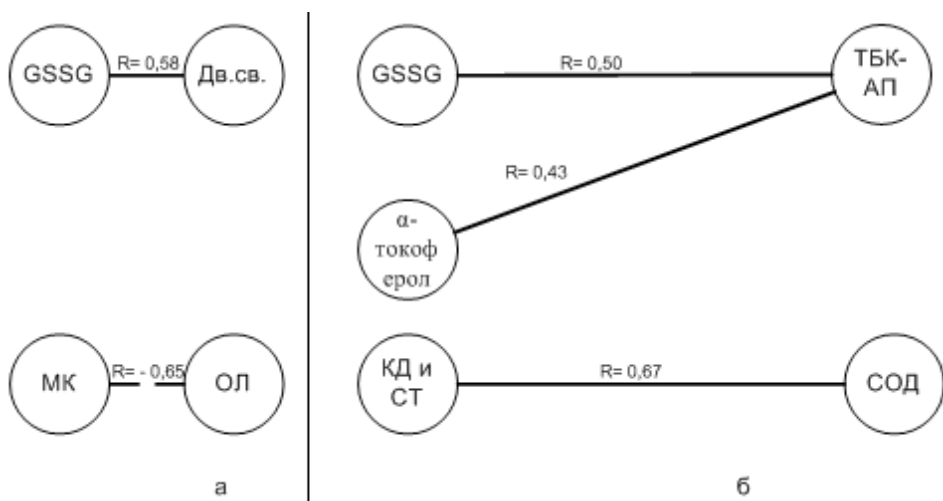


Рисунок 46 – Структура корреляционных взаимосвязей между показателями у женщин-буряток с СД1 (а) и женщин-буряток контрольной группы (б).

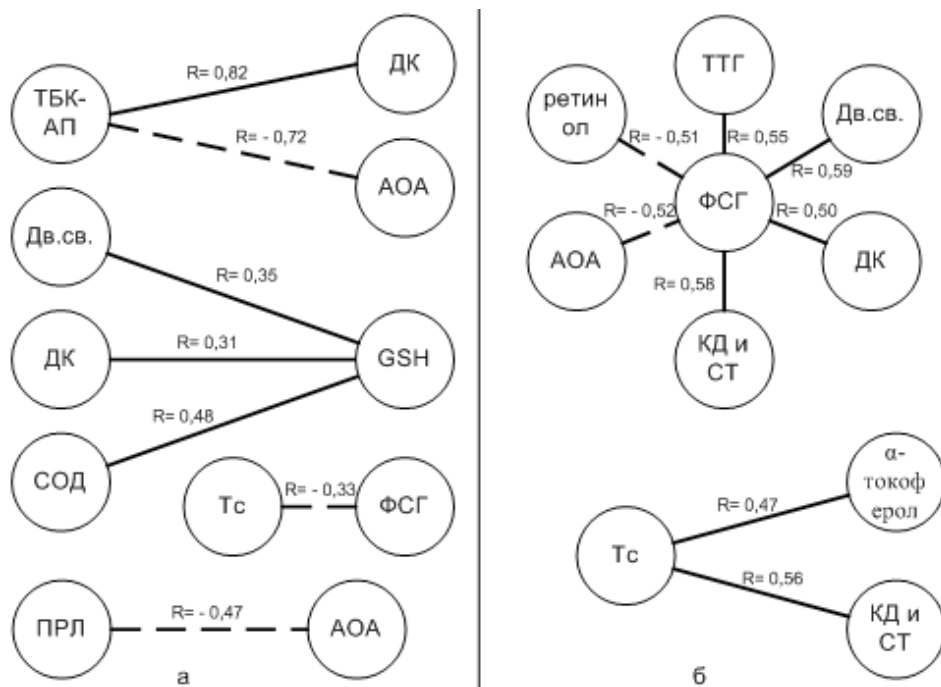


Рисунок 47 – Структура корреляционных взаимосвязей между показателями у женщин-европеоидов с бесплодием и ГПРЛ (а) и женщин-европеоидов контрольной группы (б).

Женщины с бесплодием и ГПРЛ

Корреляционный анализ у женщин с бесплодием и гиперпролактинемией показал наличие 7 зависимостей у пациенток-европеоидов (4 положительных и 3 отрицательных) и 4 у пациенток-буряток, из них 2 положительных (Рисунки 47, 48). В контрольной группе европеоидов обнаруживалось 8 взаимосвязей (6 положительных и 2 отрицательных), у представительниц бурятского этноса – 2 положительных взаимосвязей. В контрольной группе европеоидов отмечались многочисленные взаимосвязи различных интермедиатов процесса липопероксидации с ФСГ: ФСГ с Дв.св. ($p=0,006$), ДК ($p=0,025$), КД и СТ ($p=0,008$), общей АОА ($p=0,020$), ретинолом ($p=0,021$) (Рисунок 47). Также были выявлены взаимосвязи тестостерона с КД и СТ ($p=0,009$) и α -токоферолом ($p=0,037$). Внутрисистемные связи нейроэндокринной регуляции выражались зависимостью между ФСГ и ТТГ ($r=0,55$; $p=0,012$). У женщин-европеоидов с бесплодием и ГПРЛ повышение средних значений ТБК-АП в сравнении с контролем, вероятно, было обусловлено активацией липопероксидных процессов на этапе первичных продуктов – ДК ($p=0,000$) (Рисунок 47). Кроме того, не наблюдалось закономерного увеличения общей АОА в ответ на увеличение конечных продуктов ПОЛ (АОА-ТБК-АП ($p=0,010$)). Сниженные концентрации GSH находились в

прямой зависимости от уровня Дв.св. ($p=0,025$), ДК ($p=0,048$), активности СОД ($p=0,001$). У пациенток-европеоидов появилась новая межсистемная зависимость: ПРЛ-АОА ($p=0,002$). Отрицательная взаимосвязь пролактина не характеризует его антиоксидантные свойства, что может являться признаком дисрегуляционных процессов в данной группе. Также имелась в наличии межгормональная взаимосвязь: Тс-ФСГ ($p=0,038$).

У женщин контрольной группы бурятского этноса было выявлено меньшее, чем у европеоидов количество статистически значимых корреляционных зависимостей. Выделяются – межсистемная связь ПРЛ и общей АОА ($p=0,021$) и связь между гормональными показателями – тестостерон и ТТГ ($p=0,003$) (Рисунок 48).

В группе женщин-буряток с бесплодием и ГПРЛ две статистически значимых зависимости относились к внутрисистемным связям системы «ПОЛ-АОЗ»: ретинол-АОА ($p=0,000$) и СОД-ДК ($p=0,021$) и 1 к системе нейроэндокринной регуляции: ЛГ-ПРЛ ($p=0,048$). Межсистемная зависимость характеризовались корреляцией между Т4св. и ДК ($p=0,031$) (Рисунок 48).

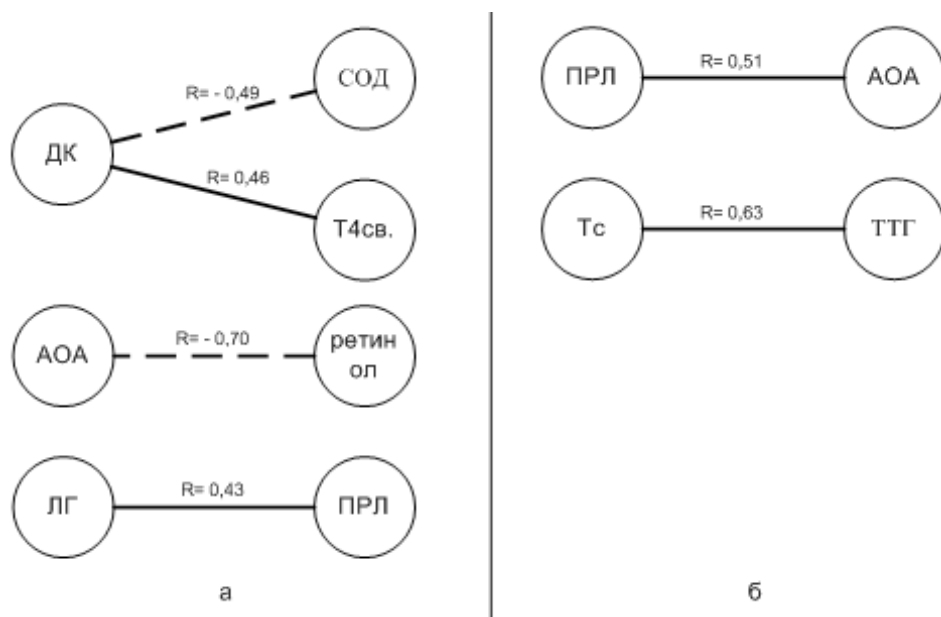


Рисунок 48 – Структура корреляционных взаимосвязей между показателями у женщин-буряток с бесплодием и ГПРЛ (а) и женщин-буряток контрольной группы (б).

Можно заключить, что для девушек-европеоидов с СД1 характерно развитие окислительных процессов, о чем свидетельствует появление зависимостей, не характерных для контрольной группы (связи ТБК-активных продуктов и лактата с субстратами окисления) и наличием отрицательных зависимостей параметров системы АОЗ – СОД и ретинола с продуктами

липопероксидации). У женщин-европеоидов с СД1 происходит потеря большинства сильных зависимостей антиоксидантных факторов (общей АОА, α -токоферола и СОД) с продуктами ПОЛ, отмеченных в контрольной группе. У девушек-буряток с СД1 появляются тесные взаимосвязи α -токоферола с интермедиатами процесса ПОЛ, у женщин-буряток с СД1 отмечаются зависимости показателей с субтратами окисления. При наличии бесплодия с функциональной ГПРЛ у европеоидов происходит потеря многочисленных межсистемных зависимостей контрольной группы (ФСГ с компонентами системы «ПОЛ-АОЗ»), а увеличение конечных ТБК-активных продуктов не сопровождается адекватным увеличением уровня антиоксидантов. Для женщин-буряток характерны нестабильные внутрисистемные взаимосвязи систем «ПОЛ-АОЗ» и нейроэндокринной регуляции.

3.4. Выявление наиболее информативных маркеров дизрегуляционных процессов в различных этнических группах

Далее с помощью многофакторного дискриминантного анализа нами были определены наиболее информативные показатели, описывающие максимально возможные различия между группами девушек и женщин с дизрегуляционными состояниями (СД1 и бесплодие с ГПРЛ) и контрольными группами.

Девушки с СД1

1) Выявлено, что для **девушек-европеоидов с СД1 и европеоидов контрольной группы** наиболее информативными параметрами являлись: **МК** ($p < 0,0001$), **ОЛ** ($p < 0,0001$), **ТБК-АП** ($p = 0,0002$), **ПВК** ($p = 0,0316$), **GSH** ($p = 0,0369$).

С помощью линейных классификационных функций были рассчитаны дискриминантные уравнения (для отнесения объекта к одной из групп):

$$F1 = -9,57 + 6 * X1 + 6,3 * X2 + 4,01 * X3 + 1,09 * X4 - 1,12 * X5$$

$$F2 = -3,45 - 3,14 * X1 - 3,99 * X2 - 0,66 * X3 - 0,65 * X4 + 1,55 * X5,$$

где **F1** – европеоиды с СД1, **F2** – европеоиды контрольной группы, **X1** – МК, **X2** – ОЛ, **X3** – ТБК-АП, **X4** – ПВК, **X5** – GSH.

Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = 1, \bar{k})$, k – количество групп, $k = 2$.

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$KB = -0,92 + 1,52 * X1 + 1,71 * X2 + 0,77 * X3 + 0,29 * X4 - 0,44 * X5$$

При этом, средние КВ были: для европеоидов с СД1 – (3,1), для европеоидов контрольной группы (-2,93).

Диаграммы распределения групп девушек-подростков по значениям канонической величины представлены на рисунке 49.

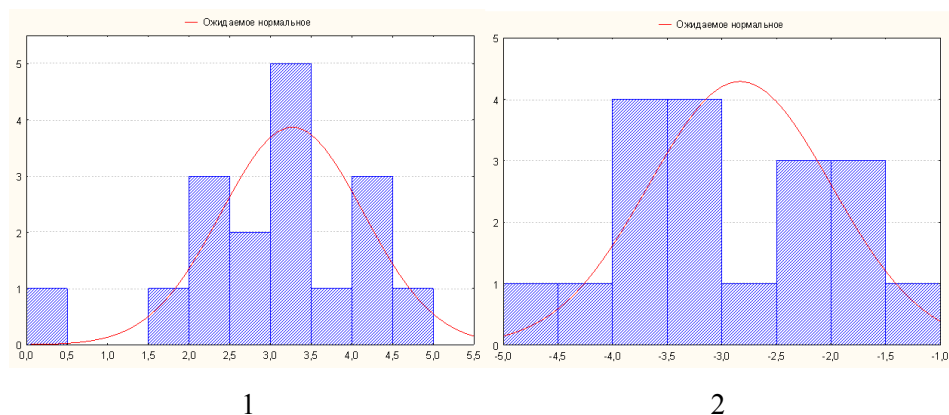


Рисунок 49 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп девушек-европеоидов с СД1 (1) и контрольной группы (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациентов и контрольной группы составило – $D^2=36,42$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 100%.

2) У девушек-подростков, больных СД1 бурятского этноса и девушек-буряток контрольной группы наиболее информативными параметрами являлись: СОД ($p=0,0005$), α -токоферол ($p=0,0281$), КОС ($p=0,0453$).

С помощью линейных классификационных функций были рассчитаны дискриминантные уравнения (для отнесения объекта к одной из групп):

$$F1 = -9,95 - 5,77 * X1 + 0,79 * X2 - 6,65 * X3$$

$$F2 = -8,32 + 0,17 * X1 - 2,08 * X2 - 20,94 * X3,$$

где **F1** – бурятки с СД1, **F2** – контрольная группа, **X1** – СОД, **X2** – α -токоферол, **X3** – КОС.

Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = 1, \bar{k})$, κ – количество групп, $\kappa = 2$.

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$KB = -0,05 + 1,32 * X1 - 0,64 * X2 - 3,18 * X3$$

При этом, средние КВ были: для девушек-буряток с СД1 – (-2,59), для девушек-буряток контрольной группы (1,9).

Диаграммы распределения групп девушек-подростков по значениям канонической величины представлены на рисунке 50.

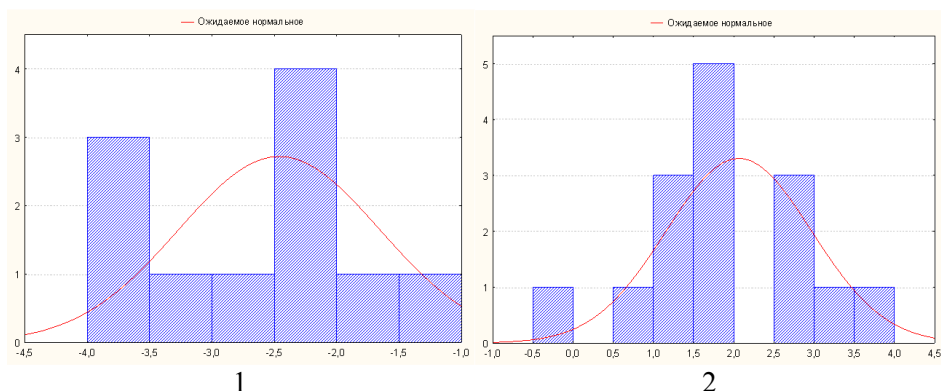


Рисунок 50 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп девушек-буряток с СД1 (1) и девушек-буряток контрольной группы (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациенток и контрольной группы составило – $D^2=20,14$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 100%.

3) Для девушек-подростков, больных СД1 европеоидов и буряток наиболее информативными параметрами являются: **ТБК-АП** ($p<0,0001$), **СОД** ($p=0,0001$), **МК** ($p=0,0015$), **Дв.св.** ($p=0,0023$), **ОЛ** ($p=0,0056$).

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ = -1,47 + 1,55 * X1 + 1,3 * X2 + 1,02 * X3 - 1,15 * X4 + 0,99 * X5,$$

где **X1** – ТБК-АП, **X2** – СОД, **X3** – МК, **X4** – Дв.св., **X5** – ОЛ.

При этом, средние КВ были: для европеоидов с СД1 – (2,29), для буряток с СД1 (-3,53).

Диаграммы распределения групп девушек-подростков с СД1 по значениям канонической величины представлены на рисунке 51.

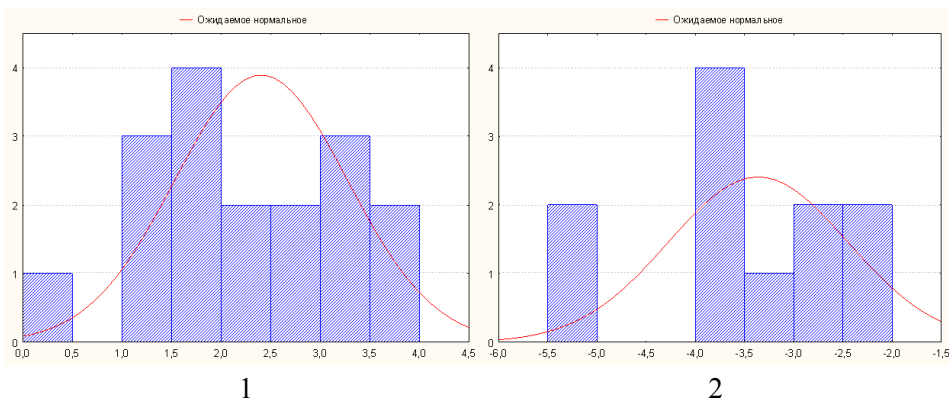


Рисунок 51 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп девушек-европеоидов с СД1 (1) и буряток с СД1 (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациенток двух этнических групп составило – $D^2=33,89$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 100%.

4) Для проведения дискриминантного анализа в контрольных группах европеоидов и буряток были использованы те же факторы, что и у пациенток с СД1 двух этнических групп.

Для **девушек-подростков, европеоидов и буряток контрольных групп** наиболее информативными параметрами являлись: **GSSG** ($p=0,0009$), **СОД** ($p=0,0029$).

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$KB = -1,4 - 0,76 * X1 + 0,8 * X2,$$

где **X1** - GSSG, **X2** – СОД.

При этом, средние КВ были: для девушек-европеоидов контрольной группы – (1,42), для девушек-буряток контрольной группы (-1,71).

Диаграммы распределения контрольных групп девушек-подростков по значениям канонической величины представлены на рисунке 52.

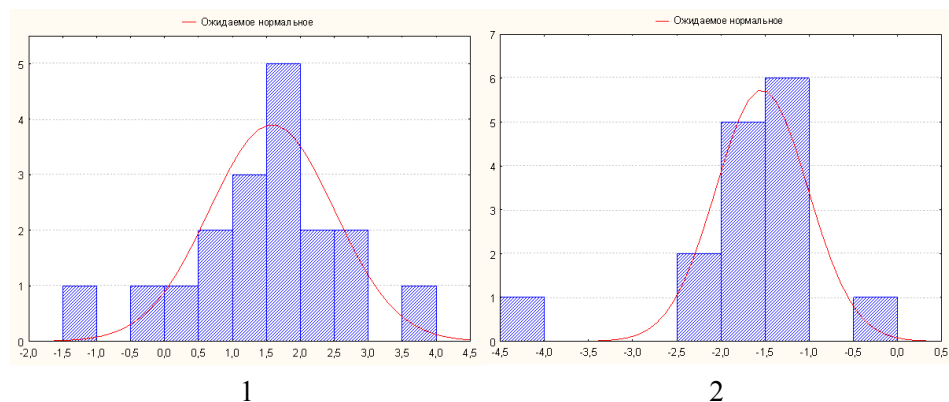


Рисунок 52 – Диаграммы распределения значений канонической величины для контрольных групп девушек-европеоидов (1) и буряток (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у девушек-подростков контрольных групп составило – $D^2=9,77$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 93,94%.

Таким образом, было получено, что группа девушек-буряток с СД1 по формирующим признакам располагается на более близком расстоянии от соответствующей контрольной группы (20,14 усл.ед.), чем группа пациенток-европеоидов с СД1 от контрольной группы (36,42 усл.ед.). Значительная удаленность пациенток с СД1 европеоидов и буряток друг от друга

(33,89 усл.ед.) свидетельствует о разнонаправленном изменении углеводного обмена и процессов ПОЛ-АОЗ у обследуемых девушек-подростков (Рисунок 53).

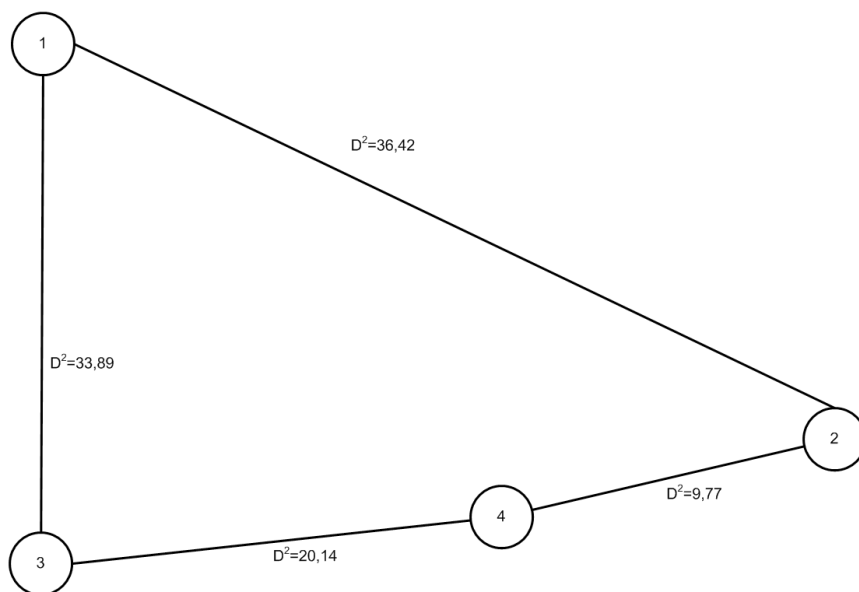


Рисунок 53 – График положения центроидов 4 групп (1 – девушки-европеоиды с СД1, 2 – контрольная группа девушек-европеоидов, 3 – девушки-бурятки с СД1, 4 – контрольная группа девушек-буряток) (D^2 – расстояние Махаланобиса).

Женщины с СД1

1) Выявлено, что для **женщин-европеоидов, больных СД1 и женщин-европеоидов контрольной группы** наиболее информативными параметрами являлись: **МК** ($p < 0,0001$), **ОЛ** ($p < 0,0001$), **СОД** ($p = 0,0009$), **ДК** ($p = 0,0266$).

С помощью линейных классификационных функций были рассчитаны дискриминантные уравнения (для отнесения объекта к одной из групп):

$$F1 = -9,22 + 4,94 * X1 + 3,54 * X2 - 4,18 * X3 + 1,72 * X4$$

$$F2 = -2,08 - 2,78 * X1 - 1,04 * X2 + 0,19 * X3 - 0,25 * X4,$$

где **F1** – женщины-европеоиды с СД1, **F2** – женщины-европеоиды контрольной группы, **X1** – МК, **X2** – ОЛ, **X3** – СОД, **X4** – ДК.

Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = 1, \bar{k})$, k – количество групп, $k = 2$.

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ = -0,89 + 1,44 * X1 + 0,85 * X2 - 0,82 * X3 + 0,37 * X4$$

При этом, средние КВ были: для женщин-европеоидов с СД1 – (3,07), для женщин-европеоидов контрольной группы (-2,3).

Диаграммы распределения групп женщин по значениям канонической величины представлены на рисунке 54.

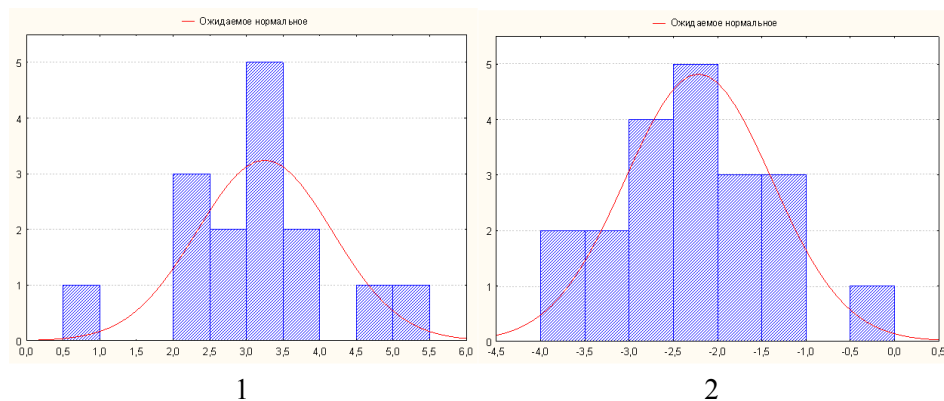


Рисунок 54 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп женщин-европеоидов с СД1 (1) и женщин-европеоидов контрольной группы (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациентов и контрольной группы составило – $D^2=28,8$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 100%.

2) У женщин, больных СД1 бурятского этноса и женщин-буряток контрольной группы наиболее информативными параметрами являлись: общая АОА ($p=0,0017$), МК ($p=0,0001$), СОД ($p=0,0003$), ретинол ($p=0,0013$).

С помощью линейных классификационных функций были рассчитаны дискриминантные уравнения (для отнесения объекта к одной из групп):

$$F1 = -3,24 + 2,12 * X1 + 2,84 * X2 + 1,61 * X3 + 1,13 * X4$$

$$F2 = -1,83 - 0,35 * X1 - 2,91 * X2 - 2,1 * X3 - 1,65 * X4,$$

где **F1** – бурятки с СД1, **F2** – контрольная группа, **X1** – общая АОА, **X2** – МК, **X3** – СОД, **X4** - ретинол.

Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = 1, \bar{k})$, κ – количество групп, $\kappa = 2$.

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ = 0,02 + 0,72 * X1 + 1,68 * X2 + 1,08 * X3 + 0,81 * X4$$

При этом, средние КВ были: для женщин-буряток с СД1 – (2,04), для женщин-буряток контрольной группы (-1,39).

Диаграммы распределения групп женщин по значениям канонической величины представлены на рисунке 55.

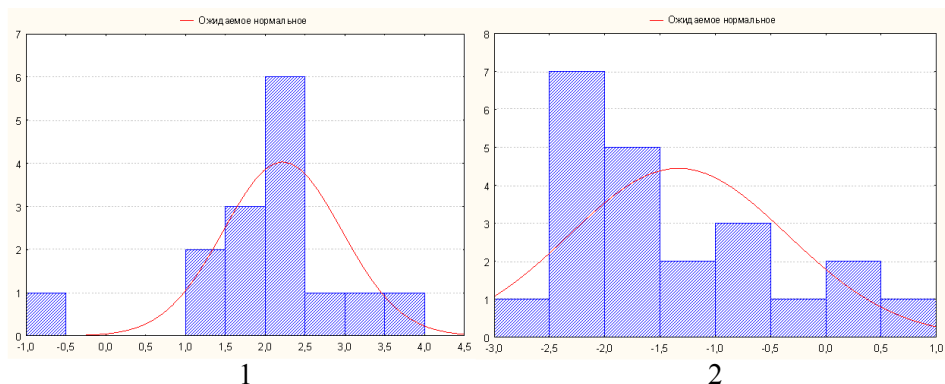


Рисунок 55 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп женщин-буряток с СД1 (1) и женщин-буряток контрольной группы (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациентов и контрольной группы составило – $D^2=11,72$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 91,89%.

3) Для **женщин репродуктивного возраста, больных СД1 европеоидов и буряток** наиболее информативными параметрами являлись: общая АОА ($p=0,0333$), ОЛ ($p=0,0010$), МК ($p=0,0039$).

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ = -1,49 - 0,57 * X1 + 0,83 * X2 + 1,21 * X3,$$

где **X1** – общая АОА, **X2** – ОЛ, **X3** – МК.

При этом, средние КВ были: для европеоидов с СД1 – (1,53), для буряток с СД1 (-1,53).

Диаграммы распределения групп женщин с СД1 по значениям канонической величины представлены на рисунке 56.

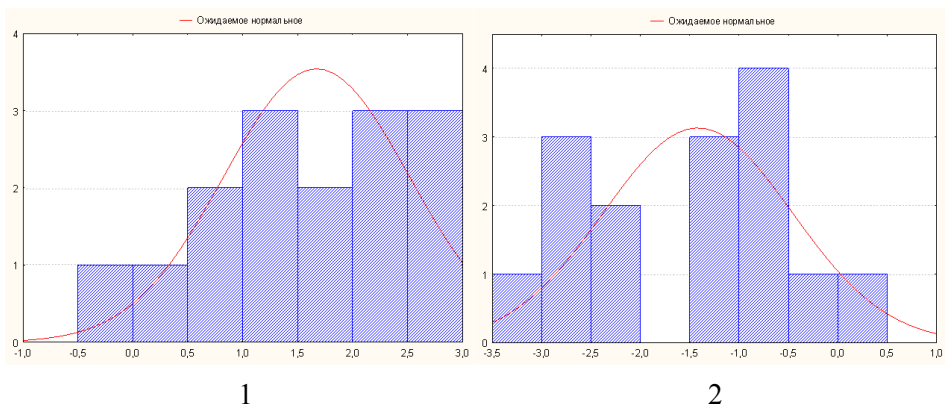


Рисунок 56 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп женщин-европеоидов с СД1 (1) и женщин-буряток с СД1 (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациентов с СД1 составило – $D^2=9,37$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 86,67%.

4) Для проведения дискриминантного анализа в контрольных группах европеоидов и буряток были использованы те же факторы, что и у пациентов с СД1 двух этнических групп.

Для женщин репродуктивного возраста европеоидов и буряток контрольных групп наиболее информативными параметрами являлись: **МК** ($p<0,0001$), **ТБК-АП** ($p=0,0133$), **ПВК** ($p=0,0125$).

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ (1-2) = -1,27 - 3,52 * X1 - 0,58 * X2 + 1,65 * X3,$$

где **X1** – МК, **X2** – ТБК-АП, **X3** – ПВК.

При этом, средние КВ были: для женщин-европеоидов контрольной группы – (1,35), для женщин-буряток контрольной группы (-1,23).

Диаграммы распределения контрольных групп женщин по значениям канонической величины представлены на рисунке 57.

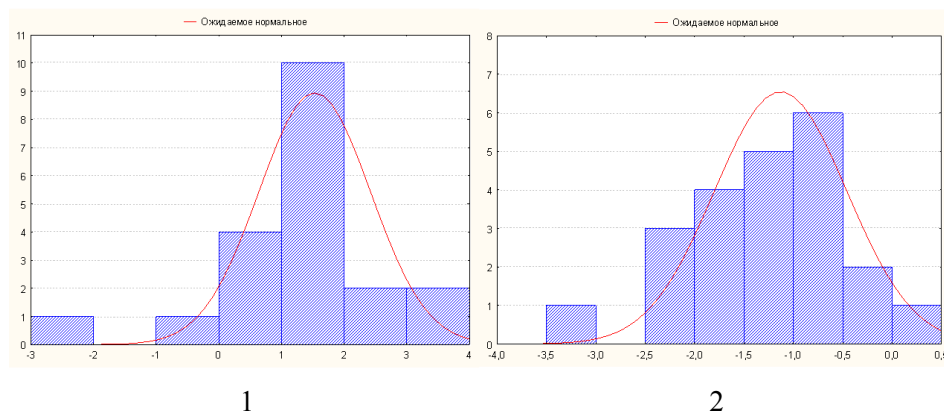


Рисунок 57 – Диаграммы распределения значений канонической величины для контрольных групп женщин-европеоидов (1) и женщин-буряток (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у женщин-европеоидов и буряток контрольных групп составило – $D^2=6,68$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 92,86%.

Таким образом, можно заключить, что группа женщин-буряток с СД1 по формирующим признакам располагается на более близком расстоянии от соответствующей контрольной группы (11,72 усл.ед.), что имеет сход-

ную тенденцию с подростками данного этноса. Группа женщин-европеоидов с СД1 располагается дальше от контрольной группы (28,8 усл.ед.), при этом ближе к пациенткам с СД1 буряткам (9,37 усл.ед.), что, вероятно, обусловлено выявлением другого рода информативных показателей, чем у подростков с СД1 (Рисунок 58).

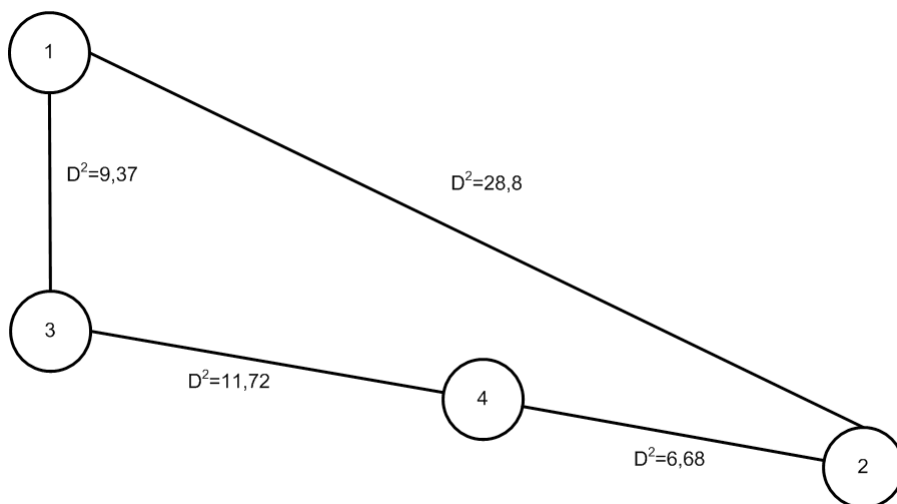


Рисунок 58 – График положения центроидов 4 групп (1 – женщины-европеоиды с СД1, 2 – женщины-европеоиды контрольной группы, 3 – женщины-бурятки с СД1, 4 – женщины-бурятки контрольной группы) (D^2 – расстояние Махаланобиса).

Женщины с бесплодием и ГПРЛ

Для выяснения механизмов, лежащих в основе разделения пациенток с бесплодием и ГПРЛ различных этносов от женщин соответствующих контрольных групп также был применен многомерный дискриминантный анализ.

1) Наиболее информативными показателями для **женщин-европеоидов с бесплодием и ГПРЛ и женщин-европеоидов контрольной группы** являлись: **GSH** ($p < 0,0001$), **ТБК-АП** ($p < 0,0001$), **общая АОА** ($p < 0,001$).

С помощью линейных классификационных функций были рассчитаны дискриминантные уравнения (для отнесения объекта к одной из групп):

$$F1 = -1,6 - 2,67 * X1 + 1,12 * X2 + 0,73 * X3$$

$$F2 = -2,57 + 1,13 * X1 - 2,83 * X2 - 1,49 * X3,$$

где **F1** - женщины-европеоиды с бесплодием и ГПРЛ, **F2** - женщины-европеоиды контрольной группы, **X1** – GSH, **X2** – ТБК-АП, **X3** – общая АОА.

Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = 1, \bar{k})$, \bar{k} – количество групп, $\bar{k} = 2$.

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ = -0,39 - 1,37 * X1 + 1,42 * X2 + 0,8 * X3$$

При этом, средние КВ были: для женщин-европеоидов с бесплодием и ГПРЛ – (0,91), для женщин-европеоидов контрольной группы (-1,87).

Диаграммы распределения групп женщин по значениям канонической величины представлены на рисунке 59.

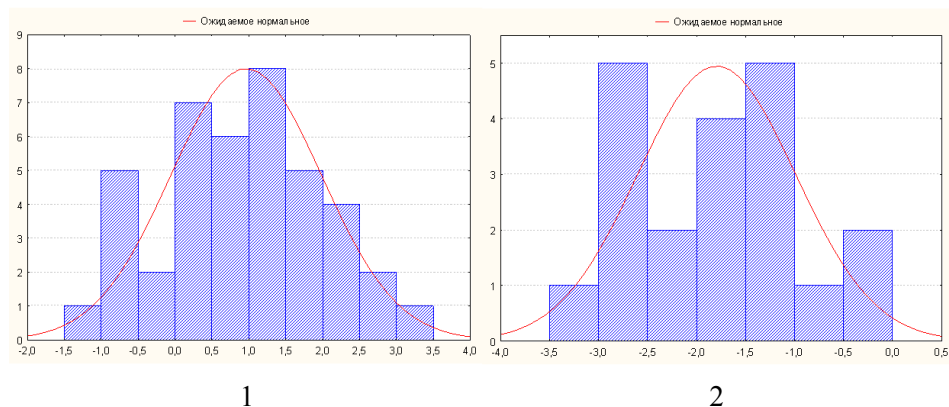


Рисунок 59 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп женщин-европеоидов с бесплодием и ГПРЛ (1) и женщин-европеоидов контрольной группы (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациенток и контрольной группы составило – $D^2=7,75$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 93,44%.

2) У **женщин-буряток с бесплодием и ГПРЛ и женщин-буряток контрольной группы** наиболее информативными параметрами являлись: **ТБК-АП** ($p<0,0001$), **СОД** ($p<0,001$), **ретинол** ($p=0,0459$), **α -токоферол** ($p=0,0104$), **ДК** ($p=0,0488$).

С помощью линейных классификационных функций были рассчитаны дискриминантные уравнения (для отнесения объекта к одной из групп):

$$F1 = -2,21 + 1,04 * X1 + 0,07 * X2 - 1,69 * X3 - 0,38 * X4 + 1,25 * X5$$

$$F2 = -7 - 4,11 * X1 + 5,7 * X2 - 4,83 * X3 + 1,78 * X4 - 0,89 * X5,$$

где **F1** – женщины-бурятки с бесплодием и ГПРЛ, **F2** – женщины-бурятки контрольной группы, **X1** – ТБК-АП, **X2** - СОД, **X3** – ретинол, **X4** – α -токоферол, **X5** – ДК.

Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i = 1, \bar{k})$, k – количество групп, $k = 2$.

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$KB = 1,09 + 1,3 * X1 - 1,42 * X2 + 0,79 * X3 - 0,54 * X4 + 0,54 * X5$$

При этом, средние КВ были: для женщин-буряток с бесплодием и ГПРЛ – (1,89), для женщин-буряток контрольной группы (-2,08).

Диаграммы распределения групп женщин по значениям канонической величины представлены на рисунке 60.

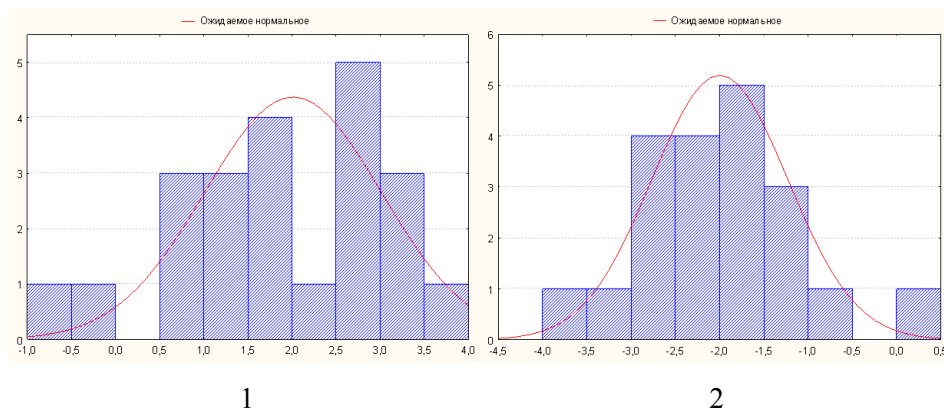


Рисунок 60 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп женщин-буряток с бесплодием и ГПРЛ (1) и женщин-буряток контрольной группы (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациенток и контрольной группы составило – $D^2=15,84$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 92,86%.

3) Для **женщин репродуктивного возраста европеоидов и буряток с бесплодием и ГПРЛ** наиболее информативными параметрами являлись: **КОС** ($p=0,0022$), **ЛГ** ($p=0,0120$).

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$KB = 0,19 + 1,78 * X1 + 0,49 * X2,$$

где **X1** – КОС, **X2** – ЛГ.

При этом, средние КВ были: для женщин-европеоидов с бесплодием и ГПРЛ – (-0,49), для женщин-буряток с бесплодием и ГПРЛ (0,92).

Диаграммы распределения групп женщин с бесплодием и ГПРЛ по значениям канонической величины представлены на рисунке 61.

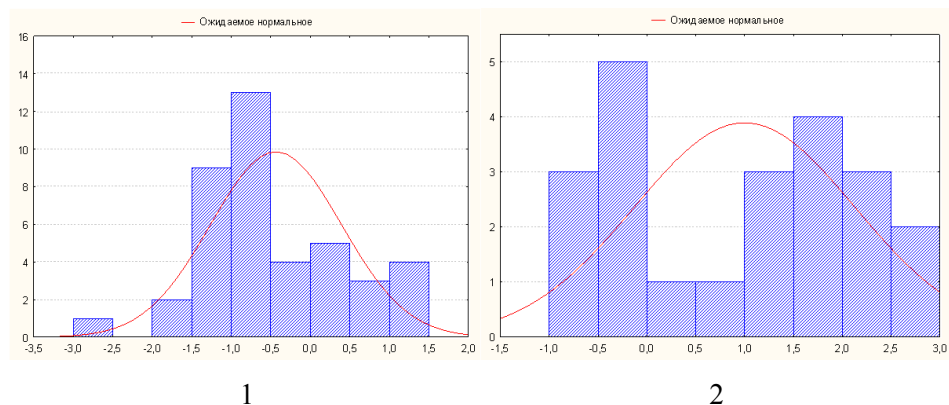


Рисунок 61 – Диаграммы распределения значений канонической величины для групп женщин-европеоидов с бесплодием и ГПРЛ (1) и женщин-буряток с бесплодием и ГПРЛ (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у пациенток с бесплодием и ГПРЛ составило – $D^2=2,01$ ($p<0,001$).

Величина правильности классификации составила – 77,78%.

4) Для проведения дискриминантного анализа в контрольных группах европеоидов и буряток были использованы те же факторы, что и у пациенток с бесплодием и ГПРЛ двух этнических групп.

Для **женщин репродуктивного возраста европеоидов и буряток контрольных групп** наиболее информативными параметрами являлись: **общая АОА** ($p<0,0001$), **эстрадиол** ($p=0,0006$), **Т4св.** ($p=0,0017$), **ПРЛ** ($p=0,0010$), **GSH** ($p=0,0006$), **КОС** ($p=0,0002$), **ретинол** ($p=0,0029$), **Дв.св.** ($p=0,0063$).

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$КВ = -1,57 + 1,89 * X1 - 1,8 * X2 - 0,76 * X3 + 1,59 * X4 - 2,15 * X5 - 5,31 * X6 - 2,48 * X7 + 0,94 * X8$$

где **X1** – общая АОА, **X2** – эстрадиол, **X3** – Т4св., **X4** – ПРЛ, **X5** – GSH, **X6** – КОС, **X7** – ретинол, **X8** – Дв.св.

При этом, средние КВ были: для женщин-европеоидов контрольной группы – (-2,22), для женщин-буряток контрольной группы – (2,22).

Диаграммы распределения контрольных групп женщин по значениям канонической величины представлены на рисунке 62.

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивается сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у женщин-европеоидов и буряток контрольных групп составило – $D^2=19,63$ ($p<0,0001$).

Величина правильности классификации составила – 100%.

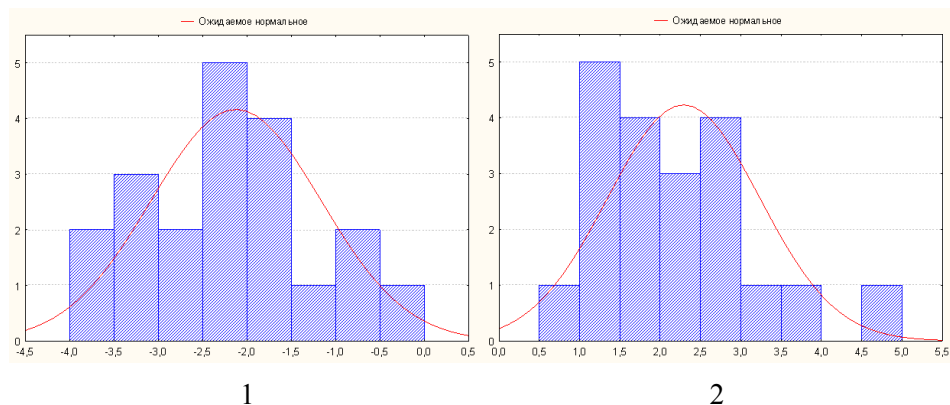


Рисунок 62 – Диаграммы распределения значений канонической величины для контрольных групп женщин-европеоидов (1) и женщин-буряток (2).

Таким образом, можно заключить, что группа женщин-буряток с бесплодием и ГПРЛ по формирующим признакам располагается дальше от соответствующей контрольной группы (15,84 усл.ед.), чем пациентки-европеоиды от своей контрольной группы (7,75 усл.ед.). При этом, группа пациенток-европеоидов с бесплодием и ГПРЛ располагается очень близко к группе пациенток бурятского этноса (2,01 усл.ед.) (Рисунок 63).

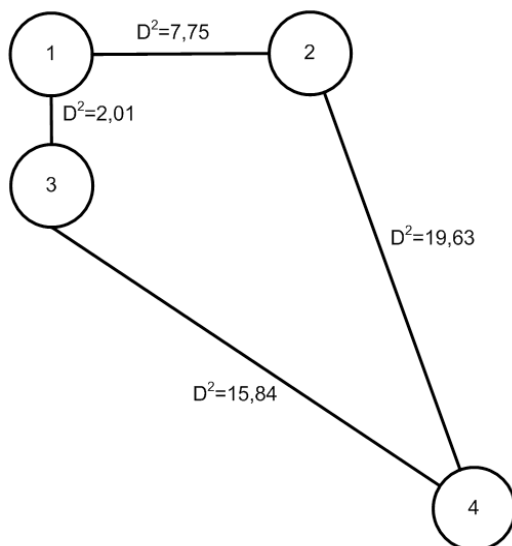


Рисунок 63 – График положения центроидов 4 групп (1 – женщины-европеоиды с бесплодием и ГПРЛ, 2 – женщины-европеоиды контрольной группы, 3 – женщины-бурятки с бесплодием и ГПРЛ, 4 – женщины-бурятки контрольной группы) (D^2 – расстояние Махаланобиса).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведущим направлением в медико-биологических исследованиях в настоящее время является изучение природных механизмов сохранения и укрепления здоровья человека с учетом индивидуальной (генетической) информации и потенциальных возможностей организма адаптироваться к воздействиям окружающей среды. В настоящее время, доказано ведущее значение метаболического статуса человека в индивидуальном ответе на различные воздействия с учетом его этнической принадлежности.

Специфика метаболизма у коренных народов, то есть исторически сложившихся популяционных групп, требует к себе повышенного внимания в связи с быстрыми изменениями условий их жизни, усилением метасационных процессов, неблагоприятными показателями здоровья. Особый акцент при этом следует делать на изучении компенсаторно-приспособительных механизмов как сформировавшихся в процессе эволюции, так и вносящих фенотипические коррективы в структуру системы или вызывающих ее перестройку при адекватности внешних факторов. Низкие показатели адаптационных способностей женского населения, выявленные в ряде исследований, заслуживают более пристального внимания, как важная составляющая репродуктивного потенциала нации.

Изучение системных механизмов формирования ответных реакций параметров нейроэндокринной регуляции, липидного обмена и системы «ПОЛ-АОЗ» при действии экстремальных факторов среды позволяет не только выявить ранее не известные стороны развития компенсаторных реакций организма, но и обосновать способы повышения адаптационных возможностей организма при развитии патологических состояний.

Восточная Сибирь – регион, характеризующийся разнообразным ландшафтом и экстремальностью природных условий. Территория характеризуется резкой контрастностью: сухие степи, тайга, высокогорные ландшафты, лиственные леса. Климат суровый, резко-континентальный, амплитуда температурных колебаний летом и зимой от 400 до -650 °С. В силу исторических причин на данной территории издавна сталкивались представители западного и восточного стволов, что и предопределило разнообразие метасационных процессов.

Одной из важных особенностей Восточной Сибири является многонациональный характер населения. Иркутская область считается крупнейшим субъектом РФ, с площадью, равной 767,9 тыс. км². Ее население составляет 2,4 млн. человек, большинство из которых – русские (88,5 %), также проживают – украинцы, буряты и татары. Коренные малочисленные народности

Севера представлены 2 этносами – тофаларами и эвенками. Наряду с отрицательными тенденциями в жизни данных народов – снижением рождаемости и естественного прироста, активной ассимиляцией с европеоидами, имеются и положительные моменты – компактность проживания, высокая ориентированность на традиционный труд, определенный уровень этнического самосознания. В настоящее время установлено, что народности Восточной Сибири характеризуются определенным уровнем межпопуляционной дифференциации, степень которой определяется в большей мере антропологическими характеристиками, чем территориально-географической принадлежностью. Выяснено, что популяция тофаларов характеризуется минимальными значениями генетического разнообразия и хорошо дифференцируется от остальных групп. Низкое генетическое разнообразие тофаларов во многом может быть обусловлено их малочисленностью, обособленностью и эффектом инбридинга. Отмечается также высокое генетическое сходство эвенков и якутов, что позволило отнести данные группы к одному кластеру совместно с тувинцами и тоджинцами. Кластеризация бурят и сойотов с популяциями Центральной и Восточной Азии – монголами, северными китайцами и корейцами, позволяет подтвердить предположение о возможном участии в этногенезе коренного населения монголоязычных племен.

В нашем исследовании приняли участие представительницы 3 этнических групп – тофаларов, эвенков и бурят. В основу работы легла концепция о 3 состояниях нейроэндокринной регуляции – сбалансированное (норма); дизрегуляционное состояние, вызванное дефицитом детерминирующего фактора (СД 1-го типа) и дизрегуляционное состояние, вызванное избыточным влиянием детерминирующего фактора (бесплодие с функциональной гиперпролактинемией).

На первом этапе был проведен комплексный анализ данных системы нейроэндокринной регуляции, липидного обмена и системы липопероксидации-антиоксидантной защиты у представительниц коренных этносов в сравнении с европеоидами.

Считается, что в отличие от северных народов, у представителей этнических групп, проживающих на территории Сибири, сформирован свой «морфотип», имеющий специфические генетические (с существенным вкладом древнего европеоидного компонента) и фенотипические особенности. Причем если учесть, что термические условия среды определяются по температурам самого жаркого и самого холодного месяцев, то континентальная зона Сибири по разнице температур предъявляет более высокие требования к холодовой адаптации, чем Арктика. Адаптация организма к экстремальным условиям среды, как правило, достигается путем напряжения и сложной перестройки гомеостатических систем ор-

ганизма. Известно, что функциональные проявления адаптации к холоду у коренных этносов направлены на увеличение теплопродукции и уменьшение теплоотдачи, что обусловлено повышением интенсивности основных видов обмена.

Согласно проведенному исследованию, можно заключить, что у девушек, представительниц тофаларов и бурят отмечается повышенная активность обменных процессов, причем поддержание гомеостаза происходит за счет более высокого содержания гормонов щитовидной железы в обеих группах (ТЗсв.) и стресс-лимитирующего гормона – пролактина у девушек бурятского этноса. У эвенкиек гомеостатические процессы поддерживаются за счет менее активного гормона тиреоидного статуса – тироксина, а также кортизола. С возрастом у тофаларок и эвенкиек гормон-синтетические процессы в щитовидной железе снижаются, при этом реактивность гипофизарно-тиреоидной системы у эвенкиек в сравнении с европеоидами не меняется, у тофаларок и буряток отмечается сниженная активность гипофизарного отдела.

В физиологической характеристике коренных этносов особое внимание занимает алиментарная адаптация. Безусловно, фактор питания считается важнейшим экологическим фактором, оказывающим влияние на тип обмена веществ, функциональную активность органов пищеварения, ферментативный статус. В настоящее время получены неоспоримые результаты, согласно которым нутриенты и биологически активные компоненты пищи прямо или косвенно регулируют активность генов, влияя на геном, транскриптом, протеом и метаболом. Проявляется это в том, что на молекулярном уровне пищевые вещества действуют на факторы транскрипции; встраиваются в метаболические пути, продукты которых контролируют экспрессию генов; действуют на сигнальные пути.

Как показали результаты научных исследований, у коренных малочисленных народов Севера и Сибири «азиатский» тип питания с преобладанием доли жиров и белков считается наиболее благоприятным и обеспечивает эффективное приспособление человека к экстремальным климато-географическим условиям. При этом, Цуканов В.В. и соавт. (2006) отмечали, что даже не само питание, а популяционная «технология» пищеварения определяет полезность продуктов. У коренных народов синтетическая активность печени и гипермоторное состояние желчного пузыря обеспечивают высокую концентрацию желчи для усвоения липидной пищи и в тоже время способствуют активной деградации холестерина.

В настоящее время отмечается «европеизация» питания, изменение пищевых стереотипов и, соответственно, рост алиментарно-зависимых заболеваний среди коренного населения Сибири. Хотя питание исследуемых этнических групп имеет определенные этнические особенности, в послед-

нее время оно претерпело значительные изменения, и в настоящее время, как правило, его нельзя считать традиционным. В пище коренного населения появились легко усвояемые углеводы. Ряд исследователей предлагает применять термин – питание близкое к традиционному. Установлено, что у представителей коренных народностей, полностью перешедших на европейский рацион, основной обмен имеет тенденцию к снижению, тогда как у европейцев, использующих в питании типичный северный рацион – к повышению. Можно предположить, что измененный характер питания в дальнейшем может составить угрозу существования этноса, как отдельной единицы, что особенно актуально в условиях продолжающейся депопуляции малых народов Сибири.

Алиментарная адаптация отражается на параметрах гомеостаза этносов, в частности, липидном обмене. Реакции липидного обмена заслуживают особого внимания, так как являются составной частью общего адаптационного синдрома. Содержание липидов в плазме крови, в значительной мере отражает обмен липидов в целом организме, прежде всего в печени и в жировых депо. Мембранные липиды – фосфолипиды, жирные кислоты и холестерин – участвуют в температурной адаптации организма к низким температурам путем изменения вязкости мембран, которая обусловлена степенью ненасыщенности жирных кислот, соотношения холестерин/фосфолипиды и фосфолипидного состава. Отличительной чертой липидного обмена представителей коренных народов Севера и Сибири, находящихся на традиционном питании, является высокая активность липолитических ферментов, расщепляющих экзогенные жиры, в результате чего повышается уровень триацилглицеролов, жирных кислот, общего холестерина с закономерным ростом фракции ХСЛПВП.

В нашем исследовании установлено, что перераспределение компонентов липидного обмена в значительной степени обусловлено его спецификой, которая складывается в процессе эволюции, то есть имеет этногенетические особенности. Причем в условиях измененного питания метаболические реакции липидного обмена у девушек-подростков тофаларов и бурят не меняются и для них характерна антиатерогенная направленность, характерная для ряда сибирских этносов. Ранее уже было показано, что у подростков-бурят имеются более благоприятные изменения липидного профиля, характеризующиеся повышением ХСЛПВП. Максимальные значения холестерин-содержащих компонентов у девушек-эвенкиек в сравнении с остальными народностями, вероятно, обусловлены высокой активностью надпочечникового звена в данной группе, то есть большим влиянии стрессовых климато-географических факторов. Параметры липидного статуса у женщин-тофаларок и эвенкиек не отличались от значений европеоидов ($p > 0,05$). В группе

женщин бурятского этноса выявлены повышенные значения всех параметров липидного обмена, при этом данные изменения имеют место в рамках нормативных значений и остаются ниже соответствующих параметров остальных этнических групп.

Воздействие холода повышает расходы энергетических резервов и увеличивает скорость основного обмена. При этом, неизбежно активизируется синтез АФК. АФК необходимы для энергетического обеспечения клетки, борьбы с инфекционными агентами, детоксикации ксенобиотиков, регуляции структурных процессов (пролиферации, дифференцировки и апоптоза). Вместе с тем, высокая реакционность кислорода, особенно его активных форм, участвующих в разнообразных патологических процессах (воспаление, лихорадка, гиперемия, ишемия и т.д.), определяет целесообразность включения многоуровневой системы антиоксидантной защиты. Показано, что для представителей коренных народностей характерна более высокая антиокислительная активность крови, что свидетельствует о широких резервных возможностях, вероятно, выработанных в процессе эволюции.

Важным моментом изменений процессов ПОЛ-АОЗ у представительниц тофаларов и эвенков является наличие адаптационных реакций в подростковом возрасте и развитие дисрегуляционных процессов с возрастом. Более высокие концентрации жирорастворимых витаминов, как факторов антиоксидантного и прогормонального действия, у девушек коренных этносов, обеспечивают адекватные изменения в организме в период гормональной перестройки. Так, α -токоферол, как структурный антиоксидант, влияет на различные звенья репродуктивной системы, а ретинол принимает участие в синтезе кортикостероидных и половых гормонов, что в период гормональной перестройки приобретает особую значимость. В настоящее время ретиноевая кислота рассматривается как липофильный гормон, который, подобно стероидам, взаимодействует в ядре клеток-мишеней. Белки, образующиеся в результате стимуляции генов под влиянием ретиноевой кислоты, влияют на рост, дифференцировку и регенерацию тканей, то есть оказывают регулирующее влияние на становление репродуктивной функции.

Более низкие уровни антиоксидантов у представительниц тофаларов и эвенков с возрастом свидетельствует о дисбалансе в системе АОЗ.

Несмотря на увеличение активности липопероксидных процессов у девушек бурятского этноса в сравнении с европеоидами, не представляется возможным говорить о дисрегуляционных нарушениях в данной этнической группе. Так, согласно данным гормонального статуса и липидного профиля обследуемых, группа девушек-буряток является более адаптированной к условиям проживания, чем европеоиды. У женщин

данной этнической группы отмечается увеличение интенсивности липо-пероксидных процессов на первых этапах при высокой антиоксидантной активности.

Показано, что в основе резистентности к факторам среды и уязвимости отдельных индивидуумов лежит генетический полиморфизм, который модулирует, в том числе функциональную активность ферментов и содержание неферментативных компонентов системы «ПОЛ-АОЗ», что детерминирует адаптивные возможности организма. У бурятков отмечались более высокие значения важнейшего антиоксидантного фермента СОД, в сравнении с европеоидами, в возрастном аспекте в том числе. Ранее было доказано наличие определенных полиморфизмов генов ферментов АОЗ в бурятской этнической группе, что, возможно, определяет большую частоту адаптивных реакций при ряде дизрегуляторных расстройств коренного этноса Восточной Сибири. Показано, что полиморфные варианты генов АОЗ, обуславливая функциональную вариативность белковых продуктов, влияют на широкий спектр биохимических реакций, и, определяют, тем самым, риск реализации широкого спектра патологических состояний.

Далее был проведен многофакторный дискриминантный анализ. Применение данного вида анализа позволило выявить наиболее информативные показатели, характеризующие систему нейроэндокринной регуляции, липидный обмен и систему «ПОЛ-АОЗ», которые описывают максимально возможные различия в группах коренных народов и европеоидов. Получено, что для тофаларок таковыми параметрами являются – ПРЛ, общая АОА, ТБК-АП, ретинол (девушки), ТТГ и ТЗ (женщины); для эвенкиек – кортизол, α -токоферол, GSSG, ДК (девушки), общая АОА, ХСЛПНП, КА (женщины); для бурятков – ДК, ПРЛ, α -токоферол (девушки), ХСЛПОНП, ОХС, ДК, СОД, общая АОА (женщины).

Полученные различия были продемонстрированы на графе взаимной близости (удаленности) по квадрату расстояний Махаланобиса. Так, группы девушек коренных этносов по установленным признакам располагаются отдаленно от групп девушек-европеоидов, максимальную близость обнаруживают бурятки, располагаясь ближе к европеоидам, проживающим рядом (8,88 усл.ед.). Группа девушек-буряток по совокупности наиболее информативных гормонально-метаболических показателей является наиболее удаленной от групп девушек-тофаларок (32,2 усл.ед.) и девушек-эвенкиек (31,83 усл.ед.), которые располагаются ближе друг к другу (15,41 усл.ед.). Этнические группы женщин-тофаларок и эвенкиек располагаются близко к европеоидам, проживающим рядом, при этом, женщины бурятского этноса – отдаленно (27,91 усл.ед.). Группа женщин-эвенкиек по исследуемым показателям является наиболее удаленной от групп

женщин-тофаларок (22,39 усл.ед.) и представительниц бурятского этноса (23,84 усл.ед.). В группах женщин-европеоидов, проживающих рядом с изучаемыми этносами, наиболее удаленной от других групп является группа европеоидов, проживающих рядом с бурятами.

Резюмируя полученные результаты, а также данные литературы, нами предлагается следующая схема формирования процесса долговременной адаптации у представительниц коренных этносов Восточной Сибири в зависимости от возраста (Рисунок 64).

Несмотря на длительное влияние стрессовых факторов (изменение структуры питания, отход от культурных и религиозных обычаев, постоянное воздействие экстремальных климато-географических факторов), коренные этносы в подростковом периоде сохраняют метаболическую организацию, характерную для народов Севера и Сибири (за счет активации определенных функциональных систем, ответственных за адаптацию – стресс-лимитирующих). В старшем возрастном периоде у тофаларов и эвенков отмечается снижение адаптационных возможностей (активация стресс-системы), за исключением женщин бурятского этноса.

На *II этапе* была произведена оценка биохимических параметров у пациенток-европеоидов и буряток с дисрегуляционной патологией эндокринного генеза – СД1 (девушки-подростки и женщины репродуктивного возраста) и бесплодием с функциональной гиперпролактинемией (женщины) в сравнении с контрольными группами соответствующего возраста.

Согласно теории дисрегуляционной патологии Крыжановского Г.Н. (2002), сахарный диабет 1 типа и бесплодие, обусловленное гиперпролактинемией, следует рассматривать как болезни дисрегуляции, т.е. патологические состояния, возникающие вследствие нарушения регуляции деятельности и функции живых систем. Основные положения теории свидетельствуют о том, что дисрегуляционные нарушения могут возникать вследствие дефицита детерминирующего фактора (дефицит инсулина при СД1), или вследствие избыточного влияния детерминирующего фактора (избыток пролактина при бесплодии с функциональной гиперпролактинемией).

Предрасположенность к различным дисрегуляционным состояниям, характер течения расстройств, степень тяжести, во многом зависит от адаптационных и саногенетических механизмов, присущих конкретному индивиду. Процессы саногенеза рассматриваются как комплекс защитно-приспособительных механизмов, развивающийся на протяжении болезни и направленный на восстановление саморегуляции организма.

В качестве важных биохимических маркеров состояния саногенетических процессов при СД1 могут быть использованы показатели системы «ПОЛ-АОЗ», а также компоненты углеводного обмена – лактат (МК) и пируват (ПВК).

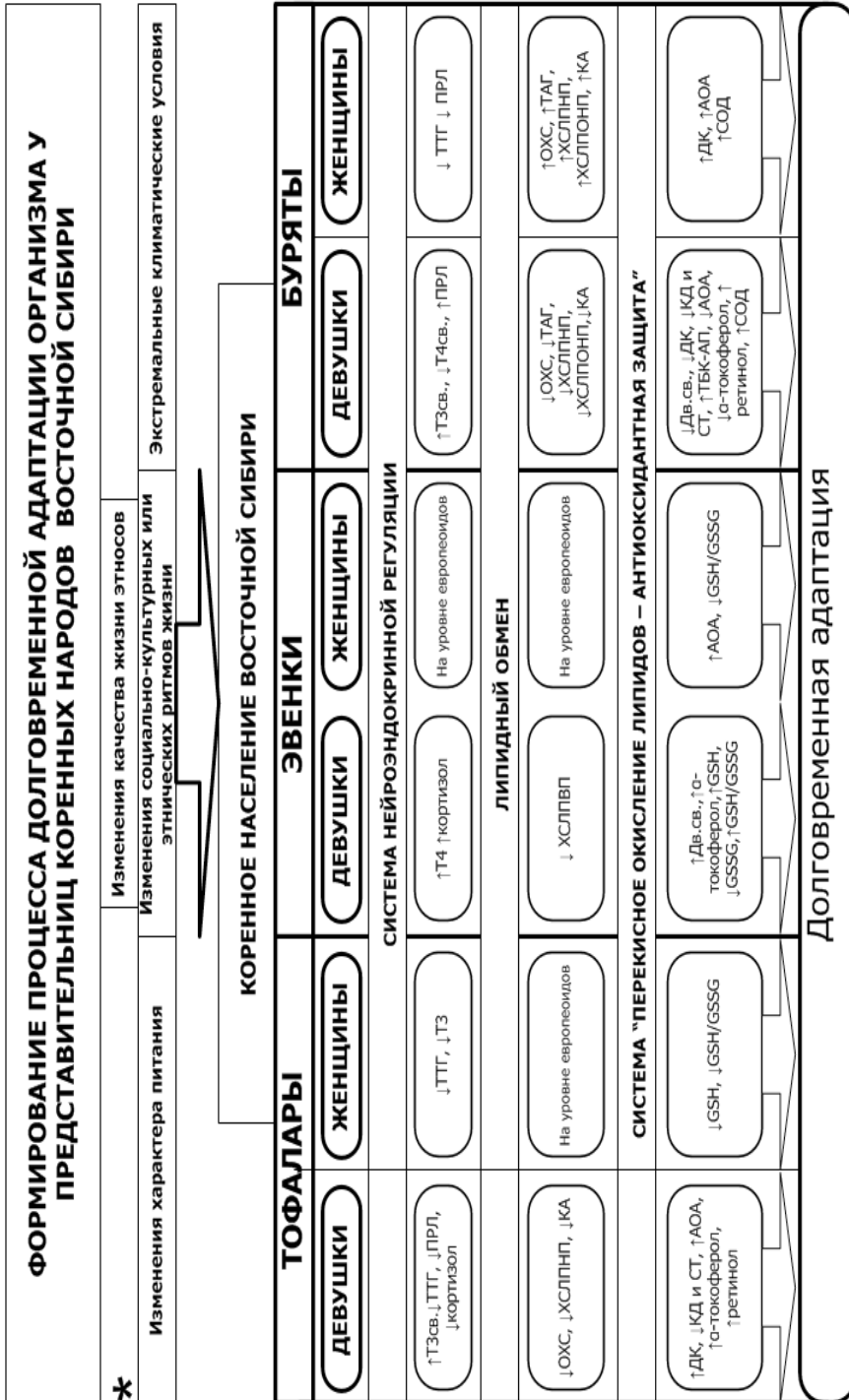


Рисунок 64 – Концептуальная схема формирования процесса долговременной адаптации (с использованием литературных* и собственных данных) у представительниц коренных этносов Восточной Сибири.

Перекисное окисление липидов – это типовой для клетки процесс, является одним из механизмов обезвреживания патогенных веществ и продуктов метаболизма, является регуляторным механизмом состава клеточных мембран, участвует в поддержании гомеостаза клетки. Его течение и интенсивность воздействия продуктов регулируется внутриклеточной антиоксидантной системой. Однако вследствие дисрегуляции процесс липопероксидации становится чрезмерным и возникает окислительный стресс. Доказано, что различия в скорости деградации различных субстратов ферментами метаболизма могут лежать в основе неодинаковой восприимчивости к ряду заболеваний.

В нашем исследовании выявлено, что у девушек и женщин-европеоидов, больных СД1 на фоне интенсификации перекисных процессов на различных этапах ПОЛ (общие липиды, ДК и ТБК-АП – у девушек и общие липиды, Дв.св., ДК, КД и СТ и ТБК-АП у женщин) происходит снижение активности СОД и увеличение содержания GSSG, потеря основных корреляционных зависимостей, характерных для контрольных групп, а также значительное увеличение коэффициента окислительного стресса. Известно, что течение СД в детском и подростковом возрасте характеризуется высокой лабильностью обменных процессов, быстрым развитием кетоацидоза с переходом в кетоацидотическую кому. Повышенное содержание глюкозы, ее интенсивное аутоокисление, неферментативное гликозилирование белков при СД1 способствуют развитию окислительного стресса и формированию сосудистых осложнений. При гипергликемии также происходит гликозилирование ведущих антиоксидантных ферментов – СОД и каталазы, с потерей антигенных свойств и последующей инактивацией, в чем решающую роль могут играть гены данных ферментов – CAT и SOD2, выявленные у больных СД1. Избыточная генерация СР может способствовать дисфункции эндотелия, окислению липопротеидов, гиперкоагуляции, прогрессированию сосудистых осложнений. Вероятно, у пациенток-европеоидов накопление токсичных продуктов липопероксидации может способствовать более интенсивному развитию микрососудистых осложнений при данном заболевании.

В возрастном аспекте изменения в системе «ПОЛ-АОЗ» касаются повышения значений субстратов с изолированными Дв.св. и продуктов ПОЛ (ДК и КД и СТ) на фоне снижения общей АОА у женщин с СД1 по сравнению с пациентками младшей возрастной группы. Кроме того, с возрастом имеется выраженное увеличение значений коэффициента окислительного стресса.

У пациенток-буряток, больных СД1 при незначительном усилении активности процессов ПОЛ на начальных этапах (общие липиды – у девушек, субстраты с Дв.св., ДК – у женщин) отмечается снижение активности

СОД и α -токоферола в подростковом возрасте, снижение активности СОД и повышение общей АОА крови у женщин больных СД1. Значения коэффициента окислительного стресса у женщин-буряток, больных СД1 в сравнении с контролем увеличиваются менее интенсивно, чем у европеоидов; в подростковом возрасте КОС не меняется. Отсутствие накопления токсичных продуктов ПОЛ у представительниц бурятского этноса может являться положительным моментом в плане прогноза сосудистых осложнений и дальнейшего течения заболевания. Установлено, что у пациенток-буряток тяжелые сосудистые осложнения (диабетическая ретинопатия и диабетическая нефропатия) формируются значительно реже и позже относительно европеоидов.

Полученные данные могут свидетельствовать о различном течении метаболических процессов у девушек и женщин с СД1 в зависимости от этнической принадлежности: в сторону антиоксидантных факторов у пациенток-буряток и прооксидантных у европеоидов, что подтверждается также сравнительным анализом.

СД1 является многофакторным аутоиммунным заболеванием с полигенным типом наследования. Наследственная предрасположенность к СД1 определяется комбинацией аллелей ряда предрасполагающих генов, что в сочетании с внешними факторами может привести к развитию заболевания. Среди всех генетических локусов предрасположенности к данному заболеванию ведущая роль принадлежит генам локуса HLA класса II (около 40% наследуемого риска).

Разнонаправленность биохимических изменений при СД1 в первую очередь может быть связана с генетическими особенностями, присущими коренному этносу Прибайкалья. Так, в проведенных ранее исследованиях установлено, что HLA II – профиль бурят существенно отличается от европеоидов: частота предрасполагающих к СД1 гаплотипов в группе бурят в 2,5 раза ниже, частота протективных – существенно выше; также отмечено, что полиморфизм 49A/G гена CTLA4 у буряток не ассоциирован с заболеваемостью СД1, как у европеоидов. Кроме того, для бурят характерно отсутствие формирования атерогенной дислипидемии, что имеет место при данном виде патологии.

Молочная кислота образуется в организме в анаэробных условиях в результате восстановления пировиноградной кислоты и может использоваться для синтеза глюкозы или гликогена. Повышение уровня лактата и снижение ПВК наблюдается при гипоксических состояниях и заболеваниях, в том числе, служит важным маркером тяжести СД. В нашем исследовании установлено значительное увеличение МК в группе пациенток-европеоидов вне зависимости от возраста, что может способствовать повышению процессов глюконеогенеза и, соответственно, дальнейшему росту гиперг-

ликемии. В настоящее время показано наличие антиоксидантной активности у многих обычных метаболитов (пируват, тартрат, глюкоза), которые вследствие высокой концентрации способны существенно влиять на суммарную АОА биологических жидкостей. Другие метаболиты (лактат) проявляли прооксидантную активность. Вероятно, у европеоидов рост уровня лактата может усугублять течение данного заболевания.

С помощью дискриминантного анализа нами были установлены наиболее информативные показатели метаболического статуса, характеризующие максимально возможные различия в группах. Получено, что для европеоидов таковыми параметрами являются – лактат, общие липиды, ТБК-АП, пируват, GSH (девушки с СД1); лактат, общие липиды, СОД, ДК (женщины с СД1); для буряток – СОД, α -токоферол, КОС (девушки с СД1) и общая АОА, лактат, СОД, ретинол (женщины с СД1).

Полученные различия были продемонстрированы на графе взаимной удаленности по квадрату расстояний Махаланобиса, которые указывали на максимальное удаление групп пациенток-европеоидов с СД1 от соответствующих контрольных групп (36,42 усл.ед. – девушки и 28,8 усл.ед. – женщины), в группах пациенток с СД1 бурятского этноса отдаленность имела меньшие значения (20,14 усл.ед. – девушки и 11,72 усл.ед. – женщины). Удаленность пациенток с СД1 европеоидов и буряток друг от друга носила различный характер: 33,89 усл.ед. у девушек с СД1 и 9,37 усл.ед. – у женщин.

Вследствие того, что окислительный стресс является одной из основных причин развития сосудистых осложнений СД1 мы можем прогнозировать более интенсивное формирование ангиопатий у девушек европеоидов. Своевременное реагирование антиоксидантных факторов у представительниц коренной народности, в свою очередь, может способствовать устойчивости клеточных мембран к окислению и более благоприятному течению заболевания.

В процессе адаптации к природным условиям при одновременном осуществлении репродуктивных и соматических функций в организме происходит конкуренция за энергию, запасы которой всегда ограничены. Перераспределение энергии для обеспечения адаптации происходит в значительной мере за счет использования энергии, необходимой для осуществления репродуктивной функции.

Нами были обследованы женщины с функциональной гиперпролактинемией и бесплодием, представительницы двух этнических групп.

Были исследованы уровни показателей системы нейроэндокринной регуляции – пролактина, гонадотропинов, общего тестостерона, 17-ОН-прогестерона, эстрадиола, прогестерона, свободного тироксина и тиреотропного гормона, а также компоненты прооксидантно-антиоксидантного статуса.

Исходя из полученных нами данных установлено, что у пациенток-европеоидов с ГПРЛ и бесплодием происходит увеличение концентрации пролактина, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона и сниженные соотношения ЛГ/ФСГ, у пациенток бурятского этноса по отношению к контролю изменения были связаны с увеличением уровня пролактина и ФСГ.

Общим патогенетическим нарушением в двух этнических группах является увеличение содержания ПРЛ и ФСГ. Сотрудниками Научного центра ПЗСРЧ были установлены сходные данные в отношении европеоидов с бесплодием и ГПРЛ. Из данных литературы известно, что увеличение уровня ФСГ на фоне гиперпролактинемии связано с первичными нарушениями моноаминергических механизмов, то есть нарушениями на уровне гипоталамуса. Избыточное количество пролактина в жидкости развивающегося граафова пузырька может нарушать стимулирующее действие высокого уровня ФСГ на секрецию эстрогенов, что блокирует овуляцию и, таким образом приводит к развитию бесплодия.

При анализе межэтнических различий были выявлены более высокие значения ЛГ, ФСГ и сниженные T_c у пациенток-буряток в сравнении с европеоидами.

Вероятно, разнонаправленность в содержании гормонов при сходном патологическом состоянии объясняется различными механизмами экспрессии и чувствительности рецепторов гормонов, включающими не только число рецепторов и их структурно-функциональную организацию, но и реализацию так называемых сигнал-трансдукторных путей. В данном случае ведущую роль могут играть наследственные факторы. Так, имеются исследования, согласно которым, на основании информации о распределении частот 45 аллелей 18 полиморфных генов, показано влияние отдельных генетических маркеров и их комплекса на формирование особенностей репродуктивной структуры популяции бурят. Установлено резкое возрастание частоты фенотипа GC 2-2 и соответствующего аллеля GC*2 группоспецифического компонента GC среди женщин с отягощенным акушерским анамнезом.

У пациенток-европеоидов снижались средние уровни $T_{4св.}$, как в сравнении с контролем, так и по отношению к буряткам. Несмотря на то, что данные изменения происходят в рамках референсных значений, снижение уровня $T_{4св.}$ у бесплодных пациенток имеет важное значение для оценки состояния тиреоидной функции. Даже незначительное снижение показателя можно расценивать как состояние субклинического гипотиреоза. Не исключено, что такой не резко выраженный гипотиреоз, без клинических проявлений, также может являться одной из причин повышения в крови ПРЛ. Имеются экспериментальные доказательства присутствия рецепто-

ров к ТТГ и ТЗ в яичнике и, таким образом, возможно прямое влияние тиреоидной дисфункции на стероидогенез.

Показано, что антиоксидантная недостаточность и гиперпероксидация липидов играют важную роль в генезе различных форм эндокринного бесплодия.

У бесплодных женщин с ГПРЛ обеих этногрупп на фоне относительно стабильных показателей первичного звена процесса ПОЛ было отмечено усиление (относительно контрольных значений) активности липоперекисных процессов на стадии образования конечных ТБК-активных продуктов. Причем интенсивность накопления данных интермедиатов у пациенток-буряток оказалась значительно выше, чем у европеоидов. Выяснено, что ТБК-реактанты играют важную патогенетическую роль в появлении катаболитов при неферментативном распаде жирных кислот и, посредством своих карбонильных групп, могут вызывать дискоординацию самых разнообразных путей метаболизма, включая повреждение ДНК, а также нарушение переноса генетической информации. Усиление процессов ПОЛ в условиях ГПРЛ, вероятно, происходит за счет гормональных влияний, в частности, гипозестрогении, что вызывает изменения липидного метаболизма в сторону ускорения синтетических процессов.

В системе АОЗ в группах женщин с бесплодием и ГПРЛ отмечались разнонаправленные изменения. Так, у пациенток-европеоидов было выявлено снижение концентрации восстановленного глутатиона и соотношения GSH/GSSG, а у пациенток бурятского этноса – снижение общей АОА крови, активности СОД и уровня α -токоферола. Значения коэффициента окислительного стресса оставались на уровне контроля в группе европеоидов и увеличивались у пациенток-буряток. Выяснено, что система глутатиона является определяющим редокс-буфером, так как его содержание и активность в сотни раз превышает концентрации витаминов антиоксидантного действия – аскорбата, ретинола, α -токоферола. Вероятно, у пациенток-европеоидов изменения в глутатионовом статусе могут значительно влиять на про- и антиоксидантный баланс в организме.

С помощью дискриминантного анализа нами были установлены наиболее информативные показатели нейроэндокринной и «ПОЛ-АОЗ» систем, характеризующие максимально возможные различия в группах. Получено, что для европеоидов с бесплодием и ГПРЛ таковыми параметрами являются – GSH, ТБК-активные продукты, общая АОА; для буряток – ТБК-активные продукты, СОД, ретинол, α -токоферол, ДК.

Полученные различия были продемонстрированы на графе взаимной удаленности по квадрату расстояний Махаланобиса и указывали на то, что группа женщин-буряток с бесплодием и ГПРЛ по формирующим признакам располагается дальше от соответствующей контрольной группы (15,84 усл.ед.),

чем пациентки-европеоиды от своей контрольной группы (7,75 усл.ед.). При этом, группа пациенток-европеоидов с бесплодием и ГПРЛ располагается очень близко к группе пациенток бурятского этноса (2,01 усл.ед.).

Можно заключить, что группы пациенток-европеоидов и буряток в зависимости от типа дизрегуляционного состояния по наиболее информативным формирующим признакам располагаются на различном расстоянии от соответствующих контрольных групп, что характеризует формирование различного рода реакций (адаптивных или дизадаптивных), интенсивность которых необходимо учитывать в комплексной терапии заболеваний.

Данного рода исследования могут являться важным звеном сравнительно нового направления в современном здравоохранении – персонифицированной медицины, получившей развитие благодаря использованию методов направленного пациентассоциированного лечебно-диагностического воздействия, на основе учета влияний генетических, внешнесредовых и региональных факторов. Учет этнического фактора признается важным моментом обследования. Особое значение в персонифицированной медицине отводится систематизации и выявлению биомаркеров в качестве референсных точек для диагностики и терапии различных заболеваний, вероятно, показатели системы «ПОЛ-АОЗ» могут также являться значимыми параметрами в данном направлении. Выявленные особенности функционирования системы «ПОЛ-АОЗ» у больных европеоидов и бурят рекомендуется использовать в качестве критериев оценки состояния больных, формировании групп «повышенного риска» развития патологии и при выборе средств антиоксидантной терапии.

Природа и механизмы саногенетических процессов зависят от патогенетической структуры патологических процессов, т.е. от того, какие органы и системы охвачены патологическим процессом. Саногенез, как правило, индуцируется патогенезом и начинается с момента воздействия патологического фактора на организм. В нормальных условиях саногенетические процессы не проявляются, их роль выполняют защитные адаптационные механизмы. В условиях недостаточности последних, возникает патологический процесс, который активизирует изначально заложенные, но не активные саногенетические механизмы как общего, так и локального характера. Анализ любого патологического процесса, в частности, эндокринного генеза, в плане дизрегуляционной патологии требует понимания биологической значимости обнаруживаемых изменений – являются ли они патогенетическими либо саногенетическими. Знание дизрегуляционных механизмов и понимание их биологического значения обеспечивают правильный подход к изучению патологических процессов и разработки их патогенетической терапии.

В заключение, резюмируя полученные результаты, а также данные литературы, нами предлагается следующая концептуальная схема патогенетической последовательности неспецифических нарушений при дизрегуляционных состояниях эндокринного генеза (Рисунок 65).

Ключевым звеном устойчивости к дизрегуляционным состояниям (стрессорным воздействиям), является уровень активности различных звеньев стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем и степень их активации. У пациенток с СД1 бурятского этноса отмечается умеренная активность звеньев стресс-системы (менее интенсивное увеличение КОС и лактата в сравнении с европеоидами), при бесплодии и ГПРЛ – более интенсивное нарастание КОС.

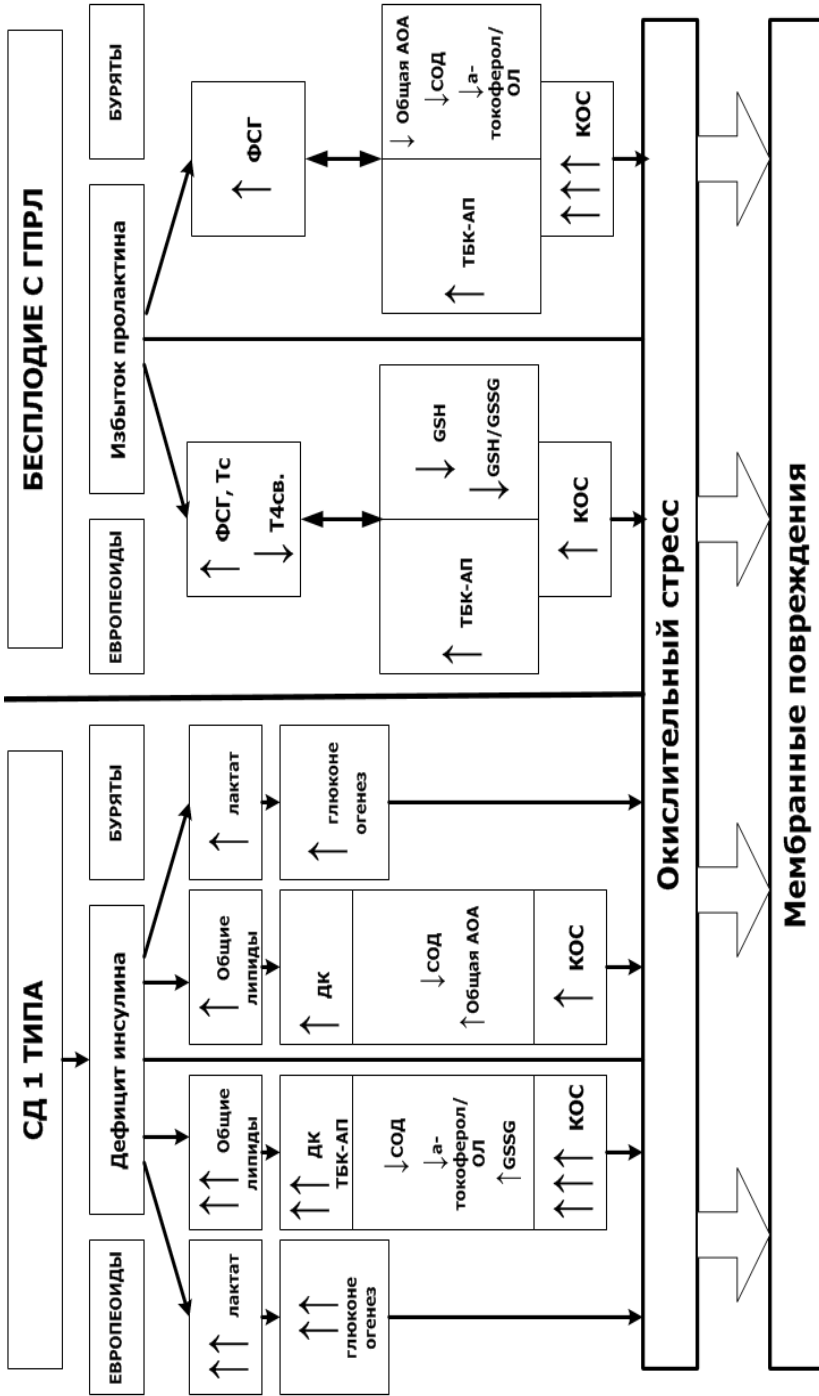


Рисунок 65 – Концептуальная схема основных механизмов формирования окислительного стресса у пациенток-европеоидов и бурят с дисрегуляционными состояниями эндокринного геноза. (↑ – увеличение значений показателей более, чем в 2 раза, ↑↑ – увеличение значений показателей более, чем в 3 раза).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. «О состоянии и тенденциях демографического развития Республики Бурятия» (Аналитическая записка Х 02-03-09). - Федеральная служба государственной статистики территориальный орган федеральной службы государственной статистики по республике Бурятия. - 12 с.
2. *Аверьянова, И.В.* Особенности липидного и углеводного обмена у юношей-аборигенов и укорененных европеоидов Магаданской области / И.В. Аверьянова, А.Л. Максимов, Н.С. Борисенко // Журнал медико-биологических исследований. - 2016. - № 2.
3. *Агаджанян, Н.А.* Адаптации человека в условиях Севера / Н.А. Агаджанян // Физиология человека. - 1980. - № 3. - С. 273-274.
4. *Агаджанян, Н.А.* Экологические факторы и репродуктивная функция / Н.А. Агаджанян // Экология человека. - 1994. - № 1. - С. 94-111.
5. *Агаджанян, Н.А.* Этнос, здоровье и проблемы адаптации / Н.А. Агаджанян, Г.М. Коновалова, Р.Ш. Ожева // Новые технологии. - 2010. - № 3. - С. 93-97.
6. *Агаджанян, Н.А.* Этнический аспект адаптационной физиологии и заболеваемости населения / Н.А. Агаджанян, И.И. Макарова // Экология человека. - 2014. - № 3. - С. 3-13.
7. Адаптивные вариации фофолипидного состава мембран эритроцитов у детей различных регионов Сибири / О.И. Зайцева, В.П. Терещенко, Т.А. Колодяжная, Е.М. Дворяшина // Сиб. мед. обозрение. - 2008. - Т. 51, № 3. - С. 18-21.
8. *Акопян, А.С.* Биосоциальные аспекты репродукции человека и приоритеты демографической политики / А.С. Акопян // Проблемы репродукции. - 2008. - № 3. - С. 6-17.
9. Актуальные проблемы этноса в медицине / С.Л. Аврусин, В.Г. Часнык, Т.Е. Бурцева [и др.] // Экология человека. - 2010. - № 12. - С. 43-49.
10. *Алексеева, Т.И.* Адаптивные процессы в популяциях человека / Т.И. Алексеева. - М. : Изд-во МГУ, 1986. - 216 с.
11. *Алиева, П.Ш.* Показатели репродуктивного здоровья населения Республики Дагестан / П.Ш. Алиева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2009. - № 4. - С. 16-20.
12. *Алимова, И.Л.* Нарушения клеточного энергообмена при заболеваниях эндокринной системы у детей / И.Л. Алимова, Т.М. Романкова, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. - Т. 57, № 4-2. - С. 94-98.
13. *Амоглонова, Д.Д.* Современная бурятская этносфера: этничность и художественная культура. Мир Большого Алтая / Д.Д. Амоглонова. - 2018. - № 4 (2).
14. *Анохин, П.К.* Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. - М. : Медицина, 1975. - 225 с.

15. *Антипов, В.В.* Этнические аспекты и междисциплинарные проблемы медицины Часть 1. Этнические проблемы здоровья // Медицинские новости / В.В. Антипов, С.И. Антипова. - 2016. - № 7 (262).
16. *Арутюнян, А.В.* Механизмы свободнорадикального окисления и его роль в старении // А.В. Арутюнян, Л.С. Козина // Успехи геронтологии. - 2009. - Т. 22, № 1. - С. 104-116.
17. Ассоциация полиморфизма гена RPN22 с сахарным диабетом 1 типа в различных популяциях РФ / О.Н. Иванова, С.А. Прокофьев, Н.В. Смирнова [и др.] // Сахарный диабет. - 2013. - № 2. - С. 4-10.
18. Ассоциация полиморфизма гена SOD2 и гена SOD3 с диабетической полинейропатией при сахарном диабете типа 1 / И.А. Строков, Т.Р. Бурса, Е.В. Зотова [и др.] // Генетика и патогенез осложнений. - 2003. - № 2. - С. 3-5.
19. Ассоциация сахарного диабета 1 типа с полиморфными аллелями генов HLA класса II в якутской и русской популяциях / Е.В. Титович, Т.Л. Кураева, Г.И. Данилова [и др.] // Сахарный диабет. - 2009. - № 3. - С. 26-32.
20. Состояние основных звеньев нейроэндокринной системы у женщин с гиперпролактинемией и различным статусом фертильности / А.В. Аталян, Л.В. Сутурина, В.П. Ильин [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2008. - Т. 28, № 1. - С. 11-15.
21. *Баирова, Т.А.* Молекулярно-генетические маркеры и клинико-эпидемиологические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков разных популяций, проживающих в республике Бурятия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16, 14.00.09 / Баирова Татьяна Ананьевна. - Иркутск, 2009. - 49 с.
22. Клинические, генетические и метаболические особенности сахарного диабета у больных бурятской популяции / И.И. Дедов, Л.И. Колесникова, Т.П. Бардымова [и др.] // Сахарный диабет. - 2006. - № 3. - С. 2-5.
23. *Батожаргалова, Б.Ц.* Динамика распространенности бронхиальной астмы в сельской местности Забайкальского края среди подростков коренного и пришлого населения Забайкальского края / Б.Ц. Батожаргалова, Ю.Л. Мизерницкий // Дальневосточный медицинский журнал. - 2011. - № 4. - С. 45-48.
24. *Бичкаева, Ф.А.* Соотношение содержания инсулина, половых гормонов, стероидсвязывающего β -глобулина, параметров липидного обмена и глюкозы у мужского населения Арктики / Ф.А. Бичкаева, Е.В. Типисова, Н.И. Волкова // Проблемы репродукции. - 2016. - Т. 22, № 2. - С. 99-110.
25. *Бишарова, Г.И.* // Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантная система у детей Севера Забайкалья / Г.И. Бишарова, Л.И. Колесникова, В.В. Малышев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1998. - Т. 126, № 11. - С. 581-583.
26. *Бодров, В.* Психологический стресс: развитие и преодоление / В. Бодров. – Litres, 2019.

27. *Бойко, Е.Р.* Жизнь и здоровье человека на Севере. In Европейская зона российской Арктики: сценарии развития / Бойко Е.Р. - 2017. - С. 19-22.

28. *Болотова, Ц.Ц.* Закономерности и механизмы перестройки систем перекисного окисления липидов - антиоксидантной защиты и гормональной регуляции при осложненном течении беременности у женщин Усть-Ордынского Бурятского автономного округа : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16. / Болотова Цыремжит Цырендашиевна - Иркутск, 2005. - 22 с.

29. *Быков, И.М.* Особенности свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у детей с сахарным диабетом первого типа / И.М. Быков, Л.Г. Ивченко, Д.А. Доменюк [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2017. - № 24 (4).

30. Взаимоотношения между содержанием в сыворотке крови токоферола, ретинола и гормонов репродуктивной системы у детей / Т.В. Третьякова, Р.В. Кубасов, О.С. Власова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2009. - № 12. - С. 11-14.

31. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации: 1987–2017 гг / В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская, Д.Б. Никитюк [и др.] // Вопросы питания. - 2018. - Т. 87, №. 4.

32. *Владимиров, Ю.А.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. - М.: Наука, 1972. - 252 с.

33. *Владимиров, Ю.А.* Дисрегуляция проницаемости мембран митохондрий, некроз и апоптоз / Ю.А. Владимиров // Дисрегуляционная патология: Руководство для врачей и биологов / Под ред. Г.Н. Крыжановского. - М.: Медицина, 2002. - С. 127-157.

34. Влияние глюкозы на свободнорадикальное окисление липопротеинов низкой плотности *in vitro* и *in vivo* / В.З. Ланкин, Г.Г. Коновалова, А.К. Тихазе, Л.В. Недосугова // Биомедицинская химия. - 2012. - Т. 59, № 3. - С. 339-352.

35. Влияние иммуногенетических факторов на развитие ревматоидного артрита в башкирской популяции / А.Л. Бурмистрова, И.В. Девальд, В.А. Черешнев [и др.] // Успехи современного естествознания. - 2006. - № 4. - С. 27-29.

36. Возрастные особенности свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты в эритроцитах здоровых людей / Т.Д. Журавлева, С.Н. Суплютов, Н.С. Киянюк [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2003. - № 8. - С. 17-18.

37. Возрастные особенности структурно-функционального состояния эритроцитарных мембран у детей коренного населения, проживающих на Таймыре / Т.А. Колодяжная, В.П. Терещенко, В.Т. Манчук, В.П. Новицкая // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2005. - № 6. - С. 47-52.

38. *Гаркави, Л.Х.* Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. - Ростов, 1977. - 109 с.

39. Ген аполипопротеина А1 и его роль в развитии дислипидемии у пациентов разных этнических групп с эссенциальной артериальной гипертензией / Т.А. Баирова, В.В. Долгих, Л.И. Колесникова, Д.М. Мункоева // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 6 (98). - С. 19-23.
40. Генетическая дифференциация населения Средней Азии по данным аутосомных маркеров / И.Ю. Хитринская, В.А. Степанов, В.П. Пузырев [и др.] // Генетика. - 2003. - Т. 39, № 10. - С. 1389-1397.
41. Генетические подходы к персонализации питания / А.К. Батурин, Е.Ю. Сорокина, А.В. Погожева, В.А. Тутельян // Вопросы питания. - 2012. - Т. 81, № 6. - С. 4-11.
42. Генетические факторы, ответственные за репродуктивные особенности в бурятской популяции / Н.Х. Спицына, Н.В. Балинова, В.Е. Дерябин [и др.] // Медицинская генетика. - 2007. - Т. 6, № 2. - С. 24-28.
43. Генофонд бурят: клинальная изменчивость и территориальная подразделенность по маркерам у-хромосомы / В.Н. Харьков, К.В. Хамина, О.Ф. Медведева [и др.] // Генетика. - 2014. - Т. 50, № 2. - С. 203.
44. Гены антиоксидантной защиты и предрасположенность к сахарному диабету / Д.А. Чистяков, Савостьянов К.В., Туракулов Р.И. [и др.] // Сахарный диабет. - 2000. - № 3. - С. 2-7.
45. *Гервас, П.А.* Этнические аспекты наследственного рака молочной железы / П.А. Гервас, А.Ю. Молоков, Е.В. Панферова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2019. - № 18 (2). - С. 102-108.
46. *Гиреев, Т.Г.* Анализ заболеваемости туберкулезом в основных этнических группах республики Дагестан / Т.Г. Гиреев // Российский научный журнал. - 2013. - № 1. - С. 293-297.
47. *Гнусина, С.В.* Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных сахарным диабетом 1 типа разного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Гнусина Светлана Васильевна. - Иркутск, 2007. - 26 с.
48. *Гомбоева, Н.Г.* Эколого-физиологические, этнические особенности адаптации человека в условиях восточного Забайкалья и проблемы здоровья населения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 03.03.01 / Гомбоева Нина Гындуновна. - М., 2012. - 35 с.
49. *Гребенкина, Л.А.* Закономерности формирования окислительного стресса у женщин с диффузной мастопатией в динамике менструального цикла: автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.00.16 / Гребенкина Людмила Анатольевна - Иркутск, 2007. - 26 с.
50. *Громова, Г.Г.* Адаптация организма человека к условиям крайнего севера / Г.Г. Громова, А.В. Бурмасова // Север России: стратегии и перспективы развития. - 2016. - С. 89-98.
51. *Губарь, Т.К.* Актуальность проблемы тромбофилии для пациенток Республики Бурятия / Т.К. Губарь, Л.Л. Алексеева, В.Г. Стуров // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. - 2015. - № 12.

52. Гумилев, Л.Н. Этногенез и биосфера Земли / Л.Н. Гумилев. Институт научной информации, Люберцы, Москва, 1994. - 494 с.

53. Данусевич, И.Н. Нарушение овариальной функции у девушек с гипоталамическим синдромом (вопросы патогенеза и диагностики) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01. / Данусевич Ирина Николаевна. - Иркутск, 2000. - 23 с.

54. Даренская М.А. Закономерности изменений процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты и гормональной регуляции в различные периоды становления репродуктивной системы у больных сахарным диабетом 1 типа. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Восточно-Сибирский научный центр СО РАМН. Иркутск, 2005. - 24 с.

55. Даржаев, З.Ю. Вторичный поликистоз яичников при нейро-эндокринной форме гипоталамического синдрома (вопросы патогенеза и диагностики) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01., 14.00.16 / Даржаев Зорикто Юрьевич. - Иркутск, 2000. - 25 с.

56. Даржаев, З.Ю. Женское бесплодие в основных этнических группах населения республики Бурятия (эпидемиология и клинико-патогенетические варианты) / З.Ю. Даржаев. Автореферат дис. ... доктора медицинских наук / Науч. центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. Иркутск, 2017 - 22 с.

57. Дедов, И.И. Сахарный диабет: развитие технологии в диагностике, лечении и профилактике / И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2010. - № 3. - С. 6-13.

58. Дедов, И.И. Сахарный диабет - опаснейший вызов мировому сообществу / И.И. Дедов // Вестник РАМН. - 2012. - № 1. - С. 7-13.

59. Дедов, И.И. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 752 с.

60. Дедов, И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. - 2018. - № 21(3).

61. Дёмин, Д.Б. Нейрофизиологическая характеристика различных этнических групп подростков, проживающих на арктических территориях / Д.Б. Дёмин // Журнал медико-биологических исследований. - 2018. - № 1.

62. Денисова, Г.А. Структура генофондов этнических групп южной и центральной Сибири / Г.А. Денисова // Вестник СВНЦ ДВО РАН. - 2009. - № 3. - С. 78-85.

63. Денисова, Д.В. Пятнадцатилетние тренды факторов риска ишемической болезни сердца и питания у подростков 14-17 лет (популяционные исследования 1989-2003 гг.) : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.06, 14.00.09. / Денисова Диана Вахтанговна. - Новосибирск, 2009. - 48 с.

64. *Деренко, М.В.* Генетическая история коренного населения Северной Азии (Электронный ресурс) / М.В. Деренко, Б.А. Малярчук // *Природа*. - 2002. - №10. Режим доступа: http://vivovoco.rsl.ru/VV/JOURNAL/NATURE/10_02
65. «Диабетогенные» и «недиабетогенные» HLA-DRB1-генотипы у больных сахарным диабетом 1-го типа в семейных и популяционных исследованиях / М.Н. Болдырева и др. // *Иммунология*. - 2015. - Т. 36. - № 1.
66. *Догадин, С.А.* Ожирение и сахарный диабет у мужчин и женщин коренного населения Эвенкии / С.А. Догадин, К.Г. Ноздрачев // 13 международный конгресс по приполярной медицине : материалы Межд. конгр., (Новосибирск, 12-16 июня, 2006 г.) - Новосибирск, 2006. - С. 69-70.
67. *Докин, В.Н.* Основы теории вероятностей и математической статистики в медико-биологических исследованиях. Учебное пособие / В.Н. Докин, И.М. Михалевич. - Иркутск, 2013. - 79 с.
68. *Дубинина, Е.Е.* 4-гидрокси-транс-2-ноненаль в функциональной активности клеток / Дубинина Е.Е., Дадали В.А. // *Биохимия*. - 2010. - Т. 75, № 9. - С. 1189-1212.
69. *Дуглас, Н.И.* Резервы оптимизации репродуктивного здоровья женщин республики Саха (Якутия) : автореф. ... дис. д-ра. мед. наук : 14.00.01 / Дуглас Наталья Ивановна. - Москва, 2011. - 48 с.
70. *Дутова, С.В.* Клинико-функциональные показатели здоровья и генетический полиморфизм детей малочисленной народности восточной Сибири - Тофаларов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Дутова Светлана Васильевна. - Иркутск, 2011. - 21 с.
71. *Елманов, А.В.* Репродуктивное здоровье женщин-аборигенок Республики Алтай : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Елманов Андрей Владимирович. - Москва, 2005. - 188 с.
72. *Еремина, Е.А.* Генетические факторы, предрасполагающие к развитию многофакторных заболеваний у представителей двух этнических групп / Е.А. Еремина, А.Н. Кучер // *Сибирский медицинский журнал*. - 2011. - № 8. - С. 8-12.
73. *Еремина, Е.Р.* Отягощенность населения Республики Бурятии наследственными заболеваниями / Е.Р. Еремина, Л.П. Назаренко, О.А. Салюкова // *Медицинская генетика*. - 2016. - № 15 (8). - С. 3-5.
74. *Еремина, Е.Р.* Эпидемиологические исследования многофакторных заболеваний на территории республики Бурятия / Е.Р. Еремина, А.Н. Кучер // *Вест. Бур. гос. ун-та*. - 2011. - № 12. - С. 5-9.
75. *Ефимцева, Э.А.* Генетическая регуляция активности антиоксидантных ферментов. Генетически обусловленный дефицит ферментов антиоксидантной защиты / Э.А. Ефимцева, Т.И. Челпанова // *Успехи современной биологии*. - 2009. - Т. 129, № 5. - С. 440-453.
76. *Землянова, М.А.* Современные подходы к оценке нарушений метаболизма ксенобиотиков при поступлении в организм из внешней среды / М.А. Землянова, Ю.В. Кольдибекова // *Экология человека*. - 2012. - № 8. - С. 11-14.

77. *Зилов, А.В.* Гены главного комплекса гистосовместимости в прогнозировании риска в развитии инсулинзависимого сахарного диабета : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.03 / Зилов Алексей Вадимович. - М., 1998. - 24 с.

78. *Зориктуев, Б.Р.* Актуальные проблемы этнической истории монголов и бурят Российская академия наук, Сибирское отделение, Институт монголоведения, буддологии и тибетологии / Б.Р. Зориктуев - М.: Издательская фирма «Восточная литература» РАН, 2011. – 277 с.

79. Изменения процессов перекисного окисления липидов и системы антиокислительной защиты у пациентов с синдромом апноэ сна / И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова, В.А. Петрова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2009. - № 3 – С. 24-27.

80. Изучение полиморфизма RS9939609 гена FTO у лиц с избыточной массой тела и ожирением / А.К. Батурин, А.В. Погожева, Е.Ю. Сорокина, В.А. Тутельян // Вопросы питания. - 2011. - Т. 80, № 3. - С. 13-15.

81. Источники и мишени свободных радикалов в крови человека / Под редакцией Ю.А. Владимирова. М.: ООО МАКС Пресс. - 304 с.

82. *Казначеев, В.П.* Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт / В.П. Казначеев. - Л. : Медицина, 1980. - 200 с.

83. *Казначеев, В.П.* Адаптация и конституция человека / В.П. Казначеев. Новосибирск : Наука, 1986. - 118 с.

84. *Казначеев, В.П.* Причины нездоровья населения Сибири / В.П. Казначеев // Регион: Экономика и Социология. - 2005. - № 2. - С. 112-123.

85. *Карлова, Н.Г.* Патогенетические механизмы и клиническая картина сахарного диабета 1-го типа у больных бурятской популяции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Карлова Наталья Геннадьевна - Иркутск, 2005. - 21 с.

86. *Кашина, М.А.* Репродуктивное здоровье женщин коренных национальностей Крайнего Севера Красноярского края и заболеваемость новорожденных : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.33 / Кашина Марина Анатольевна, Красноярск, 2009. - 22 с.

87. *Кобылина, О.В.* Сравнительный анализ факторов риска развития ишемического инсульта в якутской этнической группе / О.В. Кобылина, Т.Я. Николаева // Якутский медицинский журнал. - 2008. - № 1. - С. 8-11.

88. *Коденцова, В.М.* Витамины и окислительный стресс / В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская, В.К. Мазо // Вопросы питания. - 2013. - № 1. - С. 11-18.

89. *Козловская, А.В.* Витамины и ферменты антиоксидантной системы в крови у женщин на Севере / А.В. Козловская, Н.Н. Потолицына, В.Д. Шадрин [и др.] // Известия Коми научного центра УРО РАН. - 2016. - № 1 (25).

90. *Коколина, В.Ф.* Эндокринология детей и подростков / В.Ф. Коколина. - М. : Информатик, 2001. – С. 105.

91. Колесникова, Л.И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.01 / Колесникова Любовь Ильинична. - Иркутск, 1993. - 39 с.
92. Колесникова, Л.И. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин / Л.И. Колесникова, Е.В. Осипова, Л.А. Гребенкина. - Новосибирск : Наука, 2011. - 116 с.
93. Колесникова, Л.И. Патент 2011617323 Российская федерация. Программа для расчета коэффициента окислительного стресса на основе параметров системы перекисного окисления липидов - антиоксидантной защиты в крови / Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина, В.П. Олифиренко [и др.] // Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2011615688, 21.09.2011. - М., 2011. - 1 с.
94. Колесникова, Л.И. Этногенетические маркеры антиоксидантной системы (Обзор литературы) / Л.И. Колесникова, Т.А. Баирова, О.А. Первушина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - № 4 (92). - С. 166-171.
95. Коломийцева, И.К. Липиды в гибернации и искусственном гипобиозе млекопитающих / И.К. Коломийцева // Биохимия. - 2011. - Т. 76, № 12. - С. 1604-1614.
96. Колосова, О.Н. Физиологические механизмы формирования адаптивных реакций организма коренных жителей Арктики в зимний период / О.Н. Колосова, Е.А. Бельчусова, Е.Н. Николаева // Природные ресурсы Арктики и Субарктики. - 2015. - № 2 (78).
97. Концентрация липидов и липопротеидов в сыворотке крови и компонентный состав тела / А.И. Козлов, Г.Г. Вершубская, Е.Д. Санина [и др.] // Физиология человека. - 2012. - Т. 38, № 3. - С. 116-123.
98. Корнакова, Н.В. Функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита» у женщин с эндокринным бесплодием: автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.00.16 / Корнакова Наталья Викторовна. - Иркутск, 2008. - 21 с.
99. Корнеева, И.Е. Клиника, диагностика, лечение бесплодия у женщин с функциональной гиперпролактинемией : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Корнеева Ирина Евгеньевна. - М., 1995. - 20 с.
100. Корчин, В.И. Особенности тиреоидного статуса взрослого населения Ханты-мансийского автономного округа-Югры в зависимости от этнической принадлежности // Вестник Сургутского государственного университета. - 2016. - № 3. - С. 77-80.
101. Корчин, В.И. Сравнительная обеспеченность витаминами А, Е, С взрослого населения северного региона / В.И. Корчин, И.В. Лапенко, Ю.С. Макаева // Символ науки. - 2015. - № 12-2.
102. Кривоногов, В.П. «Современные тофалары (опыт интервальных исследований)» / В.П. Кривоногов // Новые исследования Тувы. - 2016. - № 3 (31). - Р. 10.

103. *Крыжановский, Г.Н.* Дисрегуляционная патология: руководство для врачей и биологов / Под ред. Г.Н. Крыжановского. - М. : Медицина, 2002. - 632 с.

104. *Крыжановский, Г.Н.* Основы общей патофизиологии / Г.Н. Крыжановский. - М. : Медицинское информационное агентство, 2011. - 253 с.

105. *Кудашкин, В.А.* Коренные малочисленные народы севера Восточной Сибири в 1985-2009 гг.: проблемы и пути их решения / В.А. Кудашкин, И.В. Суман // Проблемы социально-экономического развития Сибири. - 2017. - № 2. - С. 93-100.

106. *Кузьменко, Е.Т.* Клинико-эпидемиологические аспекты женского бесплодия (на примере Иркутской области) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Кузьменко Елена Тадэушевна. - Иркутск, 2008. - 22 с.

107. *Куликов, В.Ю.* Перекисное окисление и холодовый фактор / В.Ю. Куликов, А.В. Семенюк, Л.И. Колесникова. - Новосибирск : Наука, 1988. - 192 с.

108. *Кулинский, В.И.* Система глутатиона I. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. - 2009. - Т. 55, № 3. - С. 255-277.

109. *Кулинский, В.И.* Глутатион ядра клетки и его функции / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. 2010. - Т. 56, № 6. - С. 657-662.

110. *Кураева, Т.Л.* Hа-гаплотипы и риск развития сахарного диабета I типа в популяции коренного населения ненецкого автономного округа / Т.Л. Кураева, Л.А. Зубов, Е. В.Титович [и др.] // Сахарный диабет. - 2017. - № 20 (1).

111. *Курашова, Н.А.* Изменения нейрогормональной регуляции и свободнорадикального окисления липидов у женщин с гипоталамическим синдромом в различных возрастных периодах : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.00.16 / Курашова Надежда Александровна. - Иркутск, 2005. - 20 с.

112. *Курдюков, В.Н.* «Общий анализ этносоциальных и экономических проблем тофаларов» / В.Н. Курдюков // Известия Иркутского государственного университета. Серия: Науки о Земле. - 2017. - Т. 19. - С. 96-107.

113. *Курдюков, В.Н.* Современное состояние охотничьего промысла и его экономическое значение для эвенков иркутской области. Безопасность природопользования в условиях устойчивого развития / В.Н. Курдюков // Материалы Международной научно-практической конференции (Электронный ресурс). Иркутский государственный университет, Географический факультет. 2017. - 182-187.

114. *Лабыгина, А.В.* Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.01 / Лабыгина Альбина Владимировна. - Иркутск, 2010. - 37 с.

115. *Ланг, Т.А.* Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. - М. : Практическая медицина, 2011. - 480 с.

116. *Ланкин, В.З.* Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2 / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Е.М. Кумскова // Кардиологический вестник. - 2008. - Т. 3, № 1. - С. 60-67.
117. *Лапач, С.М.* Статистические методы в медико – биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.М. Лапач, А.В. Чубенко, П.М. Бабич. - Киев : Морион. - 2000. - 320 с.
118. Липидный профиль и особенности нарушений липидного обмена у коренных малочисленных народов Севера Якутии / Т.Е. Уварова, Т.Е. Бурцева, С.И. Софронова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - № 3. - С. 85-88.
119. Липидный спектр мембран эритроцитов при сахарном диабете у детей / В.В. Новицкий, Е.Б. Кравец, М.В. Колосова [и др.] // Проблемы эндокринологии. - 2006. - Т. 52, № 4. - С. 3-6
120. *Липовецкий, Б.М.* О развитии атеросклероза и его осложнений у больных с высоким уровнем триглицеридов или низким уровнем липопротеидов высокой плотности // Атеросклероз и дислипидемии. - 2013. - № 3. - С. 56-59.
121. *Мангатаева, М.Р.* Этнические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у беременных с артериальной гипертензией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Мангатаева Марина Руслановна. Иркутск, 2010. - 21 с.
122. *Манчук, В.Т.* Состояние здоровья коренных и малочисленных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока, особенности формирования патологии / В.Т. Манчук, Л.А. Надточий. - Красноярск: Б.и., 2012. - 338 с.
123. *Маркарян, В.Р.* Этнос и этническая идентичность в современной науке / В.Р. Маркарян // Этносоциум и межнациональная культура. - 2015. - №. 4. - С. 81-87.
124. *Мартусевич, А.К.* Оксидативный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии / А.К. Мартусевич, К.А. Карузин // Биорадикалы и антиоксиданты. - 2015. - Т. 2. - №. 2.
125. *Меерсон, Ф.З.* Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. - М. : Наука, 1981. - 278 с.
126. *Меерсон, Ф.З.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. - М. : Медицина, 1988. - 252 с.
127. *Меерсон, Ф.З.* Защитные эффекты адаптации и некоторые перспективы развития адаптационной медицины / Ф.З. Меерсон // Успехи физиологических наук. - 1991. - Т. 22, № 2. - С. 52-87.
128. *Мельникова, Л.В.* Тофы: Историко-этнографический очерк / Л.В. Мельникова - Иркутск, 1994. - 304 с.
129. Метаболические факторы защиты коренного населения Севера при ИБС и холелитиазе / В.В. Цуканов, К.Г. Ноздрачев, Ю.Л. Тонких Е.П. Бронникова // Бюллетень СО РАМН. - 2006. - № 2. - С. 100-104.

130. Механизм обратного транспорта холестерина и холелитиаз у северных народностей / В.В. Цуканов, К.Г. Ноздрачев, Ю.Л. Тонких [и др.] // Клиническая медицина. - 2007. - Т. 85, № 2. - С. 33-35.

131. *Надточий, Л.А.* Депопуляция коренных и малочисленных народов и проблема сохранения этносов Северо-Востока России // Л.А. Надточий, С.В. Смирнова, Е.П. Бронникова // Экология человека. – 2015. - №3.

132. Насыщенные жирные кислоты и параметры углеводного обмена у подростков Приарктического и Арктического регионов / О.С. Власова, Ф.А. Бичкаева, Т.В. Третьякова [и др.] // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. - 2018. - Т. 54, № 3. - С. 163-168.

133. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии / Г.Н. Крыжановский, И.Г. Акмаев, С.В. Магаева, С.Г. Морозов. - М. : Мед. кн., 2010. - 287 с.

134. Некоторые генетические характеристики русских и буряток с генитальным эндометриозом / Т.Б. Цыренов, Л.В. Сутурина, Е.Е. Ступко, З.Ю. Даржаев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - № 3-1. - С. 62-64.

135. Некоторые особенности факторов риска коронарного атеросклероза у жителей Якутии / М.И. Воевода, А.Н. Романова, Ю.И. Рагино, Е.В. Семенова // Бюллетень СО РАМН. - 2010. - Т. 30, № 3. - С. 52-57.

136. *Нелаева, А.А.* Генетические маркеры сахарного диабета 1 типа в популяции ханты / А.А. Нелаева, Р.Б. Коноплин, Е.В. Коноплина // Медицинская наука и образование Урала. - 2007. - Т. 8, № 5. - С. 50-51.

137. *Никитин, Ю.П.* Сахарный диабет и метаболический синдром в Сибири и на Дальнем Востоке / Ю.П. Никитин, М.И. Воевода, Г.И. Симонова // Проблемы эндокринологии. – 2012. - № 1. - С. 66-74.

138. *Новиков, О.М.* Демографические и эпидемиологические особенности возникновения рака молочной железы в различных этнических группах населения республики Хакасии / О.М. Новиков, Ю.А. Дыхно, О.Н. Черненко // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). - 2012. - № 4. - С. 68-68.

139. *Новикова, Е.А.* Питание и кишечная микробиота при ожирении: региональные и этнические аспекты (обзор литературы) / Е.А. Новикова, Т.А. Баирова // Acta Biomedica Scientifica. - 2019. - № 4(1). - С. 19-25.

140. *Новицкая, В.П.* Оценка антропологического напряжения женщин пришлого населения при долговременной адаптации к условиям Крайнего Севера / В.П. Новицкая, С.С. Бакшеева, И.В. Шилина // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. - 2015. - №. 3.

141. *Носиков, В.В.* Геномика сахарного диабета типа 1 и его поздних осложнений / В.В. Носиков // Молекулярная биология. - 2004. - Т. 38, № 1. - С. 150-164.

142. Нутрициогенетика и факторы риска сердечно-сосудистой патологии: ассоциативные исследования в популяциях Восточной Сибири / Т.А. Баирова, В.В. Долгих, Л.И. Колесникова, О.А. Первушина // Бюлле-

ть Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. - 2013. - № 4 (92). - С. 87-92.

143. Обеспеченность витаминами А, Е и взаимосвязи их уровней с насыщенными жирными кислотами у девочек-подростков Приарктического и Арктического регионов / О.С. Власова, Т.В. Третьякова, Ф.А. Бичкаева [и др.] // Известия Коми научного центра УрО РАН. - 2017. - № 4 (32). - С. 41-48.

144. Обеспеченность населения Севера жирорастворимыми витаминами / Е.Р. Бойко, Н.Н. Потолицына, С.Г. Бойко [и др.] // Вопросы питания. - 2008. - Т. 77, № 3. - С. 64-67.

145. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.]. - М. : Слово, 2006. - 556 с.

146. Окислительный стресс. патологические состояния и заболевания / Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2017. - 284 с.

147. *Октябрьский, О.Н.* Редокс-регуляция клеточных функций (Обзор) / О.Н. Октябрьский, Г.В. Смирнова // Биохимия. - 2007. - Т. 72, вып.2. - С. 158-174.

148. *Орлова, Г.М.* Метаболический синдром в Прибайкалье: этнические особенности дислипидемии / Г.М. Орлова, А.Л. Небесных // Атеросклероз и дислипидемии. - 2015. - № 2.

149. Особенности адаптации беременных женщин в условиях высоких широт / О.Н. Колосова, Л.Э. Саввина, Е.Н. Николаева [и др.] // Природные ресурсы Арктики и Субарктики. - 2018. - № 23(1).

150. Особенности липидного и углеводного обменов у коренного населения якутии в зависимости от этнической принадлежности / С.И. Софронова, А.Н. Романова, В.М. Николаев [и др.] // Атеросклероз. - 2018. - № 14(3). - С. 34-38.

151. Особенности липопероксидации, антиоксидантной защиты и тиолдисульфидной системы в патогенезе бесплодия у мужчин, носителей нефункциональных вариантов полиморфизмов генов GSTT1 И GSTM1 / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, Т.А. Баирова Т.А. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2017. - Т. 163, № 3. - С. 363-366.

152. Особенности метаболизма и полиморфизм генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков у женщин с бесплодием / А.В. Лабыгина, Е.Е. Ступко, И.С. Вяткина [и др.] // Международный исследовательский журнал. - 2013. - № 7-5 (14). - С. 70-74.

153. Особенности процессов свободно-радикального окисления липидов-антиоксидантной защиты в различных этнических группах Восточной Сибири / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, В.В. Долгих [и др.] // Экология человека. -2010. - № 2. - С. 26-29.

154. Особенности соматического и репродуктивного здоровья детей и подростков Тофаларии / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Л.Ф. Шолохов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - № 4 (92). - С. 32-35.

155. Особенности состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина [и др.] // Вопросы питания. - 2012. - Т. 81, № 3. - С. 46-51.

156. Официальный сайт Всероссийской переписи населения 2010 года. Информационные материалы об окончательных итогах Всероссийской переписи населения 2010 года. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://perepis-2010.ru>

157. Оценка процессов липопероксидации у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией с помощью интегрального показателя / Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина, В.В. Долгих [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - № 6. - С. 29-31.

158. Панин, Л.Е. Энергетические аспекты адаптации / Л.Е. Панин. - Л.: 1978. - 190 с.

159. Панин, Л.Е. Биохимические механизмы стресса / Л.Е. Панин. - Новосибирск.: Наука, 1983. - 233 с.

160. Панин, Л.Е. Роль апоВ-содержащих липопротеинов в развитии диабета напряжения у человека в условиях Арктики и Антарктиды / Л.Е. Панин // Вестник РАМН. - 1994. - № 7. - С. 21-26.

161. Панин, Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (Методологические аспекты адаптации) / Л.Е. Панин // Бюллетень СО РАМН. - 2010. - Т. 30, № 3. - С. 6-11.

162. Паренкова, И.А. Репродуктивное здоровье и качество жизни девочек-подростков в условиях слабого дефицита йода / И.А. Паренкова, В.Ф. Коколина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2010. - № 6. - С. 71-81.

163. Патология человека на Севере / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, А.Г. Марычев, А.П. Милованов. - М.: Медицина. - 1985. - 415 с.

164. Перминова, С.Г. Гипотиреоз и нарушения репродуктивной функции женщины / С.Г. Перминова // Гинекология. - 2006. - Т. 8, № 1. - С. 21-26.

165. Пирузян, Л.А. Метаболическая, этническая, конституциональная специфика антибактериального иммунитета / Л.А. Пирузян, Е.М. Михайловский // Физиология человека. - 2009. - Т. 35, № 3. - С. 108-118.

166. Показатели метаболического статуса у подростков тофаларов, представителей малого коренного этноса Восточной Сибири / М.А. Даренская, Л.И. Колесникова, Л.В. Рычкова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2018. - Т. 17, № 2. - С. 31-40.

167. Показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у жителей Крайнего Севера / М.А. Буяк, Э.Р. Мирдалеева, Е.Г. Самонова, Ю.В. Воробьева // Здоровье населения и среда обитания. - 2008. - № 9. - С. 36-38.

168. Поляков, Л.М. Липидный спектр сыворотки крови у представителей коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа / Л.М. Поляков, А.А. Розуменко, Л.П. Осипова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. - 2015. - № 35 (6).

169. *Попова, М.А.* Исследование значения этнических особенностей липидного профиля крови у народности ханты Ханты-Мансийского автономного округа-Югры в формировании метаболического синдрома как причины кардиоваскулярной патологии / М.А. Попова, В.Е. Кудряшова, А.С. Палюшкевич // Вестник СурГУ. Медицина. - 2016. - № 1. - С. 21-24.
170. *Попова, М.А.* Формирование метаболических нарушений коренных малочисленных народов Севера финно-угорской группы в условиях урбанизации / М.А. Попова, А.С. Палюшкевич, В.Е. Граудина // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 5. - С. 132-132.
171. *Поскотнинова, Л.В.* Особенности вегетативной регуляции ритма сердца и тиреоидной системы у подростков на Севере / Л.В. Поскотнинова, Е.В. Кривоногова, Д.Б. Демин // Педиатрия. - 2009. - Т. 88, № 6. - С. 166-174.
172. *Потолицына, Н.Н.* Показатели липидного обмена и их взаимосвязь с обеспеченностью организма витамином D у жителей Севера / Н.Н. Потолицына, Е.Р. Бойко, П. Опр // Физиология человека. - 2011. - Т. 37, № 2. - С. 66-70.
173. Потребности в энергии и механизмы регуляции метаболизма липидов у восточных финнов в условиях традиционного питания / А.И. Козлов, Е.Д. Санина, Г.Г. Вершубская, Ю.А. Атеева // Физиология человека. - 2009. - Т. 35, № 6. - С. 122-127.
174. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин в менопаузе в зависимости от этнической принадлежности / Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Даренская М.А. [и др.] // Экология человека. - 2019. - № 6. - С. 30-38.
175. *Рагулина, М.В.* Традиционное природопользование коренных малочисленных народов сибиря: тенденции и парадоксы развития / М.В. Рагулина // Известия Иркутского государственного университета. Серия: Науки о Земле. 2014. Т. 7. С. 116-128.
176. Распространенность и факторы риска заболеваний желчевыводящих путей у коренных и пришлых жителей Хакасии / Ю.Л. Тонких, В.В. Цуканов, Е.П. Бронникова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2013. - Т. 118, № 3. - С. 89-91.
177. *Рассадин, В.И.* Тофалары / В.И. Рассадин // Тюркские народы Восточной Сибири. - М. : Наука, 2008. - С. 262-333.
178. Репродуктивное здоровье коренного и пришлого населения Восточной Сибири / А.В. Лабыгина, Л.В. Сутурина, Л.И. Колесникова [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. - 2013. - № 3. - С. 37-39.
179. *Ринчиндоржиева, М.П.* Женское бесплодие в промышленном городе республики Бурятия : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.01.01 / Ринчиндоржиева Марина Петровна. - Иркутск, 2011. - 26 с.
180. Роль генетических факторов в формировании разного уровня заболеваемости сахарным диабетом 1 типа в Европе и Российской Федерации / Т.Л. Кураева, Т.Ю. Ширяева, Е.В. Титович, С.А. Прокофьев // Проблемы эндокринологии. - 2011. - Т. 57, № 1. - С. 19-25.

181. Роль окислительных процессов в увеличении атерогенности частиц липопротеидов низкой плотности / Е.М. Кумскова, Д.В. Аксенов, Г.Г. Коновалова [и др.] // Кардиология. - 2012. - Т. 52, № 6. - С. 61-66.

182. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / Соловьева, А. Г., Кузнецова, В. Л., Перетягин, С. П., Диденко, Н. В., & Дударь, А. И. (2016). // Вестник российской военно-медицинской академии, (1), 228-233.

183. *Рябова, Т.И.* Особенности липидного спектра сыворотки крови у коренного и пришлого населения Приамурья / Т.И. Рябова, Т.В. Попова, Б.З. Сиротин // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - № 2. - С. 25-27.

184. *Рябова, Т.И.* Распространенность сахарного диабета 2 типа среди наиболее многочисленных групп коренных народов Приамурья / Т.И. Рябова // Сахарный диабет. - 2007. - № 4. - С. 7-10.

185. *Савченко, А.А.* Роль свободнорадикальных и метаболических процессов в патогенезе сахарного диабета 1 типа: монография / А.А. Савченко. - Красноярск. : СФУ, 2012. - 268 с.

186. *Сазонтова, Т.Г.* Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2007. - № 3. - С. 2-18.

187. *Самсонова, М.И.* Этнические и экологические факторы в формировании здоровья подростков республики Саха (Якутия) в процессе их роста и развития : автореф. ... дис. д-ра. мед. наук : 14.01.08 / Самсонова Маргарита Ивановна. - Хабаровск, 2012. - 35 с.

188. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013-2016 гг / И.И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. - 2017. - Т. 20, № 6.

189. Связь факторов сердечно-сосудистого риска с высокой альбуминурией у пациентов с артериальной гипертензией, проживающих в горной Шории / Т.А. Мулерова, Е.С. Филимонов, С.А. Максимов [и др.] // Терапевтический архив. - 2019. - Т. 91, № 1. - С. 71-77.

190. *Севостьянова, Е.В.* Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор) / Е.В. Севостьянова // Бюллетень сибирской медицины. - 2013. - Т. 12, №1. - С. 93-100.

191. *Седых, И.* К вопросу о национальных особенностях в питании... и не только / И. Седых // Новая медицина тысячелетия. - 2008. - № 3. - С. 19-21.

192. *Сейфулла, Р.Д.* Антиоксиданты / Р.Д. Сейфулла, К.А. Рожкова, Е.К. Ким // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2009. - Т. 72, № 3. - С. 60-64.

193. *Селье, Г.* Очерки об адаптационном синдроме. - М. : Медгиз, 1960. - 254 с.

194. *Селятицкая, В.Г.* Глюкокортикоидные гормоны: от процессов адаптации к экологическим факторам Севера до метаболических нарушений при диабете / В.Г. Селятицкая // Бюллетень СО РАМН. - 2012. - Т. 32, № 1. - С. 13-20.
195. *Семенова, Н.В.* Генетико-метаболические механизмы нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп / Н.В. Семенова. Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук / Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека. Иркутск, 2018. - 259 с.
196. *Сирина, А.А.* Эвены и эвенки в современном мире: самосознание, мировоззрение, природопользование / А.А. Сирина. М.: Вост. лит., 2012. 147 с.
197. Смена традиционного уклада жизни как причина роста риска метаболических нарушений среди жителей Горной Шории / Д.П. Цыганкова, Т.А. Мулерова, М.Ю. Огарков [и др.] *Consilium Medicum*. - 2018. - № 20 (5).
198. *Соболева, С.В.* Демографическая безопасность России: региональные измерители, оценка результатов / С.В. Соболева, Н.Е. Смирнова, О.В. Чудаева // Мир новой экономики. - 2016. - № 4.
199. Современные медико-этнические аспекты диабетологии / Н.Г. Куликова, Г.А. Александрович, Р.Р. Байтокова, М.А. Хаджимурадова // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2010. - № 2. - С. 79-83.
200. Современные подходы к оценке антиоксидантного статуса в клинико-лабораторной диагностике / Н.В. Дегтярева, А.А. Филиппко, И.Г. Шушкова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2008. - № 9. - С. 59а-59.
201. Современные подходы при анализе окислительного стресса, или как измерить неизмеримое / Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2016. - Т. 1, № 3-2 (109). - С. 174-180.
202. Современный взгляд на патогенез осложнений сахарного диабета 1 типа, роль антиоксидантной системы / Власенко, Н. Ю., Павлинова, Е. Б., Мингаирова, А. Г., Полянская, Н. А., Савченко, О. А., & Киршина, И. А. (2017) // Доктор. Ру, (15), 43-46.
203. Содержание в сыворотке крови аполипопротеинов А, В и параметры обмена липидов у жителей приполярных регионов Севера и южных регионов Кавказа / Ф.А. Бичкаева, Т.И. Кокоев, Ц.Г. Джигоева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - № 1. - С. 25-27.
204. Соотношение гормонов гипофизарно-тиреоидной системы, дофамин и цАМФ у жителей европейского и азиатского Севера / И.Н. Горенко, Е.В. Типисова, В.А. Попкова [и др.] // Журнал медико-биологических исследований. - 2019. - № 7 (2).
205. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский [и др.] // Вопросы медицинской химии. - 1989. - № 1. - С.127-131.

206. *Софронова, С.И.* Характеристика липидно-метаболических нарушений у долган и эвенков с артериальной гипертонией в республике Саха (Якутия) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Софронова Саргылана Ивановна. - Новосибирск, 2010. - 26 с.

207. Социально-демографические и эпидемиологические аспекты здоровья детей и подростков малых этнических групп населения, проживающих в Сибири (на примере народа тофов) / В.В. Долгих, Ю.Н. Ярославцева, Л.В. Рычкова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - № 4 (92). - С. 24-27.

208. Социально-демографический потенциал России: состояние и перспективы / Н.П. Толоконская, М.Б. Штарк, С.В. Рязанцев [и др.] Монография посвящена 95-летию со дня рождения выдающегося российского ученого, академика РАМН Влала Петровича Казначеева / Москва: ООО «Издательство «Экон-Информ», 2019. - 361 с.

209. Сравнительная характеристика показателей системы гемостаза у больных различных этнических групп при введении эноксапарина на фоне операций коронарного шунтирования / О.С. Донирова, Б.А. Дониров, Л.Э. Гылыков [и др.] // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - № 7. - С. 52-53.

210. *Степанов, В.А.* Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонифицированная медицина / В.А. Степанов // Acta naturae. - 2010. - Т. 2, № 4 (7). - С. 18-34.

211. *Субботина, Т.Н.* Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы крови у детей и подростков с инсулинзависимым сахарным диабетом : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.04 / Субботина Татьяна Николаевна. - Тюмень, 2003. - 27 с.

212. *Субботина, Т.* Роль свободнорадикальных и метаболических процессов в патогенезе сахарного диабета I типа / Т. Субботина, Н. Титова, Ф. Гершкорон [и др.]. Litres. - 2019.

213. *Судаков, К.В.* Функциональные системы / К.В. Судаков. - М. : «Издательство РАМН», 2011. - 320 с.

214. *Сутурина, Л.В.* Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическим синдромом / Л.В. Сутурина, Л.И. Колесникова. - Новосибирск : Наука, 2001. - 134 с.

215. *Терешина, Е.В.* Роль жирных кислот в развитии возрастного окислительного стресса. Гипотеза / Е.В. Терешина // Успехи геронтологии. - 2007. - Т. 20, № 1, С. 59-65.

216. *Титов, В.Н.* Атеросклероз - проблема общей биологии: нарушение биологических функции питания и эндозоологии / В.Н. Титов // Успехи современной биологии. - 2009. - Т. 129, № 2. - С. 124-143.

217. *Титов, В.Н.* Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов / В.Н. Титов. - Тверь : Триада, 2008. - 270 с.

218. Тофалары / Нанзат-оол М. В. // Телевизионная башня - Улан-Батор. - М. : Большая российская энциклопедия, 2016. - С. 321. - (Большая российская энциклопедия : [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов ; 2004 - 2017, т. 32).

219. *Трегубова, И.А.* Антиоксиданты: современное состояние и перспективы / И.А. Трегубова, В.А. Косолапов, А.А. Спасов // Успехи физиологических наук. - 2012. - Т. 43, № 1. - С. 75-94.

220. *Третьякова, Т.В.* Сравнительный анализ параметров липидного и углеводного обмена у коренного и некоренного юношеского населения Арктического региона / Т.В. Третьякова, О.С. Власова, Н.Ф. Баранова // Science. - 2018. - Т. 15, № 2. - С. 229-238.

221. *Фадеев, В.В.* Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых / В. В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. - 2004. - № 2. - С. 47-53.

222. *Фатеева, Н.М.* Динамика показателей системы гемостаза и реакций перекисного окисления липидов в условиях экспедиционно-вахтового труда / Н.М. Фатеева, О.Ю. Абубакирова // Вестник Тюменского государственного университета. - 2010. - № 03. - С. 78-83.

223. Ферментативная и бактерицидная активность мономерной и димерной форм миелопероксидазы / Вахрушева Т.В., Соколов А.В., Костевич В.А., Васильев В.Б., Панасенко О.М. // Биомедицинская химия. - 2018. - Т. 64, № 2. - С. 175-182.

224. *Фефелова, В.В.* Генетические маркеры системы HLA у коренных народностей Сибири и Дальнего Востока как основа для анализа этногенеза популяций : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.12 ; 03.00.14 / Фефелова Вера Владимировна. - Красноярск, 1991. - 25 с.

225. *Фефелова, В.В.* Вопросы происхождения монголоидов Сибири и влияние отдаленных последствий аутбридинга на предрасположенность этих популяций к заболеваниям // The Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of the Medical Sciences: Thesis of the 13th international congress on circumpolar health. - Novosibirsk, 2006. - P. 88-89.

226. *Филиппов, О.С.* Клинико-эпидемиологическое исследование репродуктивного здоровья городского и сельского населения Томской области / О.С. Филиппов, А.А. Радионченко // Бюллетень сибирской медицины. - 2002. - № 4. - С. 4-9.

227. *Фролова, Ю.В.* Малоновый диальдегид как биологический маркер окислительного стресса при сахарном диабете / Ю.В. Фролова // Вопросы питания. - 2018. - Т. 87. - № 5 приложение.

228. *Хамнагадаев, И.И.* Распространенность артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и их факторы риска среди сельского коренного и пришлого населения Севера и центральной Сибири : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.06 / Хамнагадаев Игорь Иосифович. - Томск, 2008. - 49 с.

229. Характеристика процессов липопероксидации у женщин различных популяций с гиперпролактинемией и бесплодием / Л.И. Колесникова,

М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - Т. LX, № 5. - С. 55-61.

230. *Хаснулин, В.И.* Индивидуальные особенности метаболических характеристик и устойчивость к психоземotionalному стрессу на Севере / В.И. Хаснулин, А.В. Хаснулина // Мир науки, культуры, образования. - 2012. - № 4. - С. 295-299.

231. *Хаснулин, В.И.* Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах / В.И. Хаснулин, П.В. Хаснулин // Экология человека. - 2012. - № 1. - С. 3-11.

232. *Хаснулин, В.И.* Влияние особенностей климата на метаболизм коренных жителей Тывы / В.И. Хаснулин // Экология человека. - 2013. - № 6. - С. 11-17.

233. *Хиггинс, К.* Расшифровка клинических лабораторных анализов / К. Хиггинс, пер. с англ. под ред. проф. В.Л. Эммануэля. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. - 456 с.

234. *Хитринская, И.Ю.* Анализ Alu-полиморфизма в бурятских популяциях / И.Ю. Хитринская, В.А. Степанов, В.П. Пузырев // Генетика. - 2001. - Т. 37, № 11. - С. 1553-1558.

235. *Цатурян, Л.Д.* Сравнительная эколого-физиологическая характеристика адаптивных реакций организма обследованных разных этнических групп : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 03.00.13 / Цатурян Людмила Дмитриевна. - М., 2009. - 41 с.

236. *Чазов, Е.И.* Дисрегуляция и гиперреактивность организма как факторы формирования болезни / Е.И. Чазов // Врач. - 2006. - № 10. - С. 3-5.

237. *Чанчаева, Е.А.* Возрастно-половые и этно-национальные особенности коренного и пришлого населения горного Алтая / Е.А. Чанчаева автореферат дис. ... доктора биологических наук / Науч.-исслед. ин-т физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН. Новосибирск, 2013

238. *Чистякова О.В., Сухов И.Б., Шпаков А.О.* Роль окислительного стресса и антиоксидантных ферментов в развитии сахарного диабета // Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. - 2017. - Т. 103. - № 9. - С. 987-1003.

239. *Шестакова, Ж.Н.* Частота, структура и повреждающие факторы бесплодного брака в сельской и городской популяции Алтайского края : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Шестакова Жанна Николаевна. - Омск, 2009. - 134 с.

240. *Шестакова, М.В.* Сахарный диабет в Российской Федерации: аргументы и факты / М.В. Шестакова, И.И. Дедов //Терапевтический архив (архив до 2018 г.). - 2016. - Т. 88. - № 10. - С. 4-8.

241. *Ширяева, Т.Ю.* Динамика основных эпидемиологических показателей сахарного диабета 1 типа у детей и подростков в Российской Федерации (2001-2011 гг.) / Т.Ю. Ширяева, Е.А. Андрианова, Ю.И. Сунцов // Сахарный диабет. - 2013. - № 3 (60). - С. 21-29.

242. *Шишкина, Ж.В.* Особенности гиперпластических заболеваний матки коренных жительниц Хабаровского края : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Шишкина Жанна Валерьевна. - Москва, 2005. - 129 с.

243. *Шолохов, Л.Ф.* Закономерности и механизмы развития адаптивных и дизадаптивных реакций эндокринной системы : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.16 / Шолохов Леонид Федорович. - Иркутск, 2004. - 45 с.

244. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Арктики. Обзор литературы / А.Б. Гудков, О.Н. Попова, А.А. Небученных [и др.] // *Морская медицина*. - 2017. - № 3 (1). - С. 7-13.

245. *Эржапова, Э.С.* Динамика и географические особенности распространения заболеваний эндокринной системы в республике Дагестан / Э.С. Эржапова, Г.М. Абдурахманов, Т.И. Гарийбекова // *Юг России: экология, развитие*. - 2012. - № 3. - С. 120-131.

246. Эссенциальная артериальная гипертензия и гены ренин-ангиотензиновой системы / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Т.А. Баирова, А.Б.Ж. Бимбаев. - Новосибирск, Наука, 2008. - 108 с.

247. Этнические аспекты сахарного диабета у народов Прибайкалья / И.И. Дедов, Л.И. Колесникова, Т.П. Бардымова [и др.] // *Бюллетень СО РАМН*. - 2008. - № 1 (129). - С.16-20.

248. Этнические особенности сахарного диабета и ишемической болезни сердца / Цыреторова С.С. [и др.] // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. - 2015. - Т. 136. - № 5.

249. Этногенетические аспекты ожирения и нарушений углеводного обмена как факторов риска артериальной гипертензии / Т.А. Мулерова, Д.П. Цыганкова, Е.Н. Воропаева [и др.] // *Системные гипертензии*. - 2016. - № 13 (3). - С. 48-57.

250. *Юнкеров, В.И.* Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, 2-е изд., доп.-СПб. : ВМедА, 2005 - 292 с.

251. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy / S.K. Chuah, F.W. Tsay, P.I. Hsu, D.C. Wu // *World journal of gastroenterology : WJG*. - 2011. - Vol. 17 (35). - P. 3971.

252. A prevalence survey of infertility in Beijing, China / Y.Q. Yang, H. Shen, J. Chen, Z.W. Chen // *Zhonghua yi xue za zhi*. - 2011. - Vol. 91 (5). - P. 313-315.

253. Absence of mutation in the NOD2/ CARD15 gene among 483 Japanese patients with Crohn's disease / K. Yamazaki, M. Takazoe, T. Tanaka [et al.] // *J Hum Genet*. - 2002. - Vol. 47. - P. 469-472.

254. Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations / L.I. Kolesnikova, M.A. Darenskaya, L.A. Grebenkina [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2012. - Vol. 154 (2). - С. 203-205.

255. *Acworth I.N., McCabe D. R., Maher T. J.* The analysis of free radicals, their reaction products, and antioxidants // *Oxidants, antioxidants and free radicals*. - Routledge, 2017. - С. 23-77.

256. *Agarwal, A.* Oxidative stress and its implications in female infertility - a clinician's perspective / A. Agarwal, S. Gupta, R.K. Sharma // *Reprod Biomed Online*. - 2005. - Vol. 11 (5). - P. 641-650.

257. *Akinniyi, D.C.* Bidil lessons: cardiologists views of a race-based personalized medicine / D.C. Akinniyi, P.W. Payne // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2011. - Vol. 57 (14). - P. 1926.

258. *Alam, F.* Association of oxidative stress with female infertility-A case control study / F. Alam, T.A. Khan, S. Amjad [et al.] // *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. - 2019. - № 69 (5). - C. 627-631.

259. *Aljabri, K.S.* Glycemic Control of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus in Saudi Community / K.S. Aljabri, S.A. Bokhari // *J Diabetes Metab*. - 2013. - Vol. 4. - P. 256-261.

260. *Allen, J.J.* Regulation of steroidogenesis in fetal bovine ovaries: differential effects of LH and FSH / J.J. Allen, S.L. Herrick, J.E. Fortune // *Journal of molecular endocrinology*. - 2016. - Vol. 57, № 4. - P. 275-286.

261. *Allensworth-James, M.L.* Sex-specific changes in postnatal GH and PRL secretion in somatotrope LEPR-null mice / M.L. Allensworth-James, A. Odle, A. Haney [et al.] // *Journal of Endocrinology*. - 2018. - № 238 (3). - C. 221-230.

262. Antioxidant status and lipid peroxidation end products in patients of type 1 diabetes mellitus / T. Peerapatdit, A. Likidilid, N. Patchanans [et al.] // *J Med Assoc Thai*. - 2006. - Vol. 89 (5). - P.141-146.

263. *Asmat, U.* Diabetes mellitus and oxidative stress - a concise review / U. Asmat, K. Abad, K. Ismail // *Saudi Pharmaceutical Journal*. - 2016. - T. 24. - № 5. - C. 547-553.

264. Association of body mass index with severity of endometriosis in Korean women / K.W. Yi, Shin Jung-Ho, M.S. Park [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. - 2009. - Vol. 105 (1). - P. 39-41.

265. Association of Chlamydia trachomatis serology with tubal infertility in Nigerian women / L.O. Omo-Aghoja, F.E. Okonofua, S.O. Onemu [et al.] // *The journal of obstetrics and gynecology research*. - 2007. - Vol. 33 (5). - P. 688-695.

266. *Bayless, T.M.* Lactase non-persistence and lactose intolerance / T.M. Bayless, E. Brown, D.M. Paige // *Current gastroenterology reports*. - 2017. - T. 19, № 5. - C. 23.

267. *Ben-Jonathan, N.* Prolactin (PRL) in adipose tissue: regulation and functions / N. Ben-Jonathan, E. Hugo // *Recent Advances in Prolactin Research*. - Springer, Cham, 2015. - C. 1-35.

268. *Berger, I.* The adrenal gland in stress-adaptation on a cellular level / I. Berger, M. Werdermann, S.R. Bornstein [et al.] // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*.

269. *Bernard, V.* Prolactin-A pleiotropic factor in health and disease / V. Bernard J. Young, N. Binart // *Nature Reviews Endocrinology*. - 2019. - P. 1.

270. *Berndt C., Lillig C. H.* Glutathione, glutaredoxins, and iron // *Antioxidants & Redox Signaling*. - 2017. - T. 27. - № 15. - C. 1235-1251.

271. *Binart, N.* Prolactin Assays and Regulation of Secretion: Animal and Human Data / N. Binart, J. Young, P. Chanson. In Prolactin Disorders.- 2019. - P. 55-78). Humana, Cham.
272. *Bluestone, J.A.* Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes / J.A. Bluestone, K. Herold, G. Eisenbarth // Nature. - 2010. - Vol. 464. - P. 1293-1300.
273. *Bombak, A.E.* Self-rated health and ethnicity: focus on indigenous populations / A.E. Bombak, S.G. Bruce // Int J Circumpolar Health. - 2012. - Vol. 71. - 18538-18542.
274. *Bowen H.T., Omaye S.T.* α -Tocopherol, β -carotene, and oxidative modification of human low-density lipoprotein //Oxidants, Antioxidants And Free Radicals. - Routledge, 2017. - C. 113-123.
275. *Breathett, K.* Review of heart failure management in African-Americans / K. Breathett, R.R. Baliga, Q. Capers // Management of Heart Failure. - Springer, London, 2015. - C. 277-286.
276. *Brownlee, M.* The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism / M. Brownlee // Diabetes. - 2005. - Vol. 54. - P. 1615-1625.
277. *Capozzi, A.* Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach / A. Capozzi, G. Scambia, A. Pontecorvi [et al.] // Gynecological Endocrinology. - 2016. - № 31 (7). - P. 506-510.
278. Cardiovascular disease susceptibility and resistance in circumpolar inuit populations // M. Tvermosegaard, I.K. Dahl-Petersen, N.O. Nielsen [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. - 2015. - № 31 (9). C. 1116-1123.
279. *Carmina, N.* Obesity, adiposity, physical fitness and activity levels in Cree children / N. Carmina, D. Marshal, N.D. Willows // Jnter J Circumpolar Health. - 2006. - Vol. 65 (4). - P. 322-330.
280. Case Report and Review of Hyperprolactinemia that is not Prolactinoma / F.Salehi, F. Doglietto, R. Ridout [et al.] // The Canadian Journal of Neurological Sciences. - 2011. - Vol. 38 (4). - C. 652-655.
281. Categorisation of humans in biomedical reseach: genes, race and disease / N. Risch, E. Burchard, E. Ziv, H. Tang // Genome Biol. - 2002. - Vol. 3. - P. 7-11.
282. *Chambers, J.C.* Diabetes insulin resistance and vascular disease among Indian Asians / J.C. Chambers, J. Kononer // Semin Vasc Med. - 2002. - Vol. 2. - P. 199-214.
283. *Chan, C.C.W.* Selective estrogen receptor modulators / C.C.W. Chan // Gynecological Drug Therapy. - CRC Press, 2016. - P. 105-110.
284. *Chanchayeva, E.A.* Interethnic differences in biochemical adaptation of the population of Gornyi Altai / E.A. Chanchayeva, R.I. Aizman // Human Physiology. - 2014. - T. 40, № 2. - C. 179-183.
285. Changes in oxidative stress and antioxidant enzyme activities in streptozotocin-induced Diabetes mellitus in rats: Role of Alhagi maurorum extracts / Sheweita, S.A., Mashaly, S., Newairy, A.A., Abdou, H.M., & Eweda, S.M. (2016) // Oxidative medicine and cellular longevity, 2016.

286. Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products / F. Guéraud, M. Atalay, N. Bresgen [et al.] // Free radical research. - 2010. - Vol. 44 (10). - P. 1098-1124.

287. Chemistry of lipid peroxidation products and their use as biomarkers in early detection of diseases / Yoshida, Y., Umeno, A., Akazawa, Y., Shichiri, M., Murotomi, K., & Horie, M. (2015).. Journal of oleo science, ess14281.

288. *Chow C.K.* Cellular antioxidant defense mechanisms. - CRC Press, 2019. - T. 3.

289. Clinical analysis of fulminant type 1 diabetes in China and comparison with a nationwide survey in Japan / L. Liu, J. Mao, Z. Lu [et al.] // Ann Endocrinol (Paris). - 2013. - Vol. 74 (1). - P. 36-39.

290. *Cooper, D.S.* Thyroid hormone therapy: past, present, and future / D.S. Cooper, L.H. Duntas. - 2019.

291. *Cooper, R.S.* Race and Genomics / R.S. Cooper, J.S. Kaufman, R. Ward // NEJM. - 2003. - Vol. 348 (12). - P. 1166-1170.

292. *Cryer, P.E.* Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus / P.E. Cryer // Endocrinology and metabolism clinics of North America. - 2010. - Vol. 39 (3). - P. 641-654.

293. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus / A. Petermann [et al.] // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. - 2018. - Vol. 126, № 07. - P. 406-410.

294. Diabetes in sub-Saharan Africa: from clinical care to health policy / R. Atun et al. // The lancet Diabetes & endocrinology. - 2017. - T. 5, №. 8. - C. 622-667.

295. Diagnosis and classification of diabetes mellitus / American diabetes association // Diabetes Care. - 2013. - Vol. 36. - P. 67-74.

296. *DiMeglio L.A.* Type 1 diabetes / L.A. DiMeglio, C. Evans-Molina, R.A. Oram // The Lancet. - 2018. - Vol. 391, №. 10138. - P. 2449-2462.

297. Does farm environment protect against type 1 diabetes mellitus? / S.M. Heikkinen, J.M. Pitkäniemi, M.L. Kilpeläinen [et al.] // Diabetes and Vascular Disease Research. - 2013. - Vol. 10 (4). - P. 375-377.

298. Effects of growth hormone, melatonin, oestrogens and phytoestrogens on the oxidized glutathione (GSSG)/reduced glutathione (GSH) ratio and lipid peroxidation in aged ovariectomized rats / I. Baeza, J. Fdez-Tresguerres, C. Ariznavarreta [et al.] // Biogerontology. - 2010. - Vol. 11 (6). - P. 687-701.

299. Effects of probiotic supplementation on hormonal profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Karamali [et al.] // Archives of Iranian medicine. - 2018. - T. 21, № 1. - C. 1-7.

300. Eizirik, D.L. The role of inflammation in insulinitis and beta-cell loss in type 1 diabetes / D.L. Eizirik, M.L. Colli, F. Ortis // Nat Rev Endocrinol. - 2009. - Vol. 5 (4). - P. 219-262.

301. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women: implications for venous thromboembolism screening / P.M. Ridker, J.P. Miletich, C.H. Hennekens, J.E. Buring // *JAMA*. - 1997. - Vol. 277. - P. 1305-1307.
302. *Forman H.J.* Redox signaling: an evolution from free radicals to aging // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2016. – Т. 97. – С. 398-407.
303. Free Radicals and Antioxidants in Human Disease. In *Nutritional Antioxidant Therapies: Treatments and Perspectives* / Lawson, M., Jomova, K., Poprac, P., Kuča, K., Musilek, K., & Valko, M. (2017). (pp. 283-305). Springer, Cham.
304. *Gaschler M.M., Stockwell B.R.* Lipid peroxidation in cell death // *Biochemical and biophysical research communications*. - 2017. - Т. 482. - №. 3. - С. 419-425.
305. Gender, age, puberty, and BMI related changes of TSH and thyroid hormones in schoolchildren living in a long-standing iodine replete area / I. Kaloumenou, L.H. Duntas, M. Alevizaki [et al.] // *Hormone and metabolic research*. - 2010. - Vol. 42 (04). - P. 285-289.
306. Genetic Basis of Type 1 Diabetes: Similarities and Differences between East and West / H. Ikegami, S. Noso, N. Babaya [et al.] // *Rev Diabet Stud*. - 2008. - Vol. 5 (2). - P. 64-72.
307. Genetics of type 1 diabetes: What's next? / F. Pociot, B. Akolkar, P. Concannon [et al.] // *Diabetes*. - 2010. - Vol. 59 (7). - P. 1561-1571.
308. Genomic evidence of local adaptation to climate and diet in indigenous Siberians / B. Hallmark [et al.] // *Molecular biology and evolution*. - 2018. - Т. 36. - №. 2. - С. 315-327.
309. Geographical variation in diabetes prevalence and detection in China: multilevel spatial analysis of 98,058 adults / Zhou M. [et al.] // *Diabetes care*. - 2015. - Т. 38, № 1. - С. 72-81.
310. Geography of HFE C282Y and H63D mutations / A.T. Merryweather-Clarke, J.J. Pointon, A.M. Jouanolle [et al.] // *Genet Test*. - 2000. - Vol. 4. P. 183-198.
311. *Gerber P.A., Rutter G.A.* The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus / P.A. Gerber, G.A. Rutter // *Antioxidants & redox signaling*. - 2017. - Т. 26, № 10. - С. 501-518.
312. *Gerrano, A.S.* Nutritional composition of immature pods in selected cowpea [*Vigna unguiculata*(L.) Walp.] genotypes in South Africa / A.S. Gerrano, W.S.J. van Rensburg, P.O. Adebola // *Australian Journal of Crop Science*. - 2017. - № 11 (2). - С. 134.
313. Glutathione primes T cell metabolism for inflammation / Mak T. W. et al. // *Immunity*. - 2017. - Т. 46. - №. 4. - С. 675-689.
314. Glutathione transferase catalyzes the addition of glutathione to nitro-conjugated linoleic acid / Steglich, M., Schopfer, F., Alvarez, B., & Turell, L. (2019) // *The FASEB Journal*, 33(1_supplement), 633-29.

315. Glutathione-dependent detoxification processes in astrocytes / Dringen, R., Brandmann, M., Hohnholt, M. C., & Blumrich, E. M. (2015).. *Neurochemical research*, 40(12), 2570-2582.
316. *Golizeh, M.* Increased serotransferrin and ceruloplasmin turnover in diet-controlled patients with type 2 diabetes / M. Golizeh, K. Lee, S. Ilchenko [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. - 2017. - № 113. - P. 461-469.
317. *Gupta, S.* Pathological Roles of Oxidative Stress (OS) in Diseases Related to Female Reproductive System. In *Oxidative Stress in Human Reproduction* / S. Gupta, G. Ahmad, M. Tran [et al.]. - 2017. - P. 107-127. Springer, Cham.
318. *Hackney, A.C.* Exercise and the regulation of endocrine hormones / A.C. Hackney, A.R. Lane // *Progress in molecular biology and translational science*. - Academic Press, 2015. - Vol. 135. - P. 293-311.
319. *Hagger, V.* Diabetes distress among adolescents with type 1 diabetes: a systematic review / V. Hagger, C. Hendrieckx, J. Sturt [et al.] // *Current diabetes reports*. - 2016. - № 16 (1). - С. 9.
320. *Halliwell, B.* Free radicals and antioxidants: updating a personal view / B. Halliwell // *Nutrition reviews*. - 2012. - Vol. 70 (5). - P. 257-265.
321. *Halliwell, B.* Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge. - Oxford University Press, USA, 2015.
322. HLA class II gene associations in African American Type 1 diabetes reveal a protective HLA-DRB1*03 haplotype / J.M. Howson, M.S. Roy, L. Zeitels [et al.] // *Diabetic Medicine*. - 2013. - Vol. (6). - P. 710-716.
323. *Huyut Z., Beydemir Ş., Gülçin İ.* Antioxidant and antiradical properties of selected flavonoids and phenolic compounds // *Biochemistry research international*. - 2017. - T. 2017.
324. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 / K. Ogurtsova [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. - 2017. - T. 128. - С. 40-50.
325. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 / D.R. Whiting, L. Guariguata, C. Weil, J. Shaw // *Diabetes research and clinical practice*. - 2011. - Vol. 94 (3). - С. 311-321.
326. *Ilardo, M.* Human adaptation to extreme environmental conditions / M. Ilardo, R. Nielsen // *Current opinion in genetics & development*. - 2018. - T. 53. - С. 77-82.
327. *İlhan, M.* Evaluation of the Patients with Hyperprolactinemia / M. İlhan, S. Turgut // *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*. - 2017. - T. 25. - №. 2. - С. 25-30.
328. Impact of geography on the control of type 2 diabetes mellitus: a review of geocoded clinical data from general practice / M. Jiwa [et al.] // *BMJ open*. - 2015. - T. 5, № 12. - С. e009504.
329. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries / W.C. Ombelet, D.S. Ian, G. Serour [et al.] // *Human Reproduction*. - 2008. - Vol. 14 (6). - P. 605-621.

330. Influencia del a-tocoferol en la incorporación y peroxidación del ácido araquidónico en alevines parr de salmón del Atlántico (*Salmo salar* L.) / C. Pavez, A. Bórquez, A. Domínguez [et al.] // Latin American Journal of Aquatic Research. - 2012. - Vol. 40 (3). - P. 562-577.

331. Integral indicator of oxidative stress in human blood / Kolesnikova L.I., Semyonova N.V., Grebenkina L.A. [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2014. T. 157. № 6. C. 715-717.

332. Involvement of l-lactate in hippocampal dysfunction of type I diabetes / R. Kobayashi, J. Maruoka, H. Norimoto [et al.] Journal of pharmacological sciences. – 2019.

333. *Iob, E.* Cardiovascular Disease and Hair Cortisol: a Novel Biomarker of Chronic Stress / E. Iob, A. Steptoe // Current cardiology reports. - 2019. - Vol. 21, № 10. - P. 116.

334. *Iwuchukwu, I.* Racial differences in intracerebral haemorrhage outcomes in patients with obesity / I. Iwuchukwu, N. Mahale, J. Ryder [et al.] // Obesity science & practice. - 2018. - № 4 (3). - P. 268-275.

335. *Jaacks, L.M.* Comparison of the dietary intakes of individuals with and without type 1 diabetes in China / L.M. Jaacks, S. Du, M.A. Mendez [et al.] // Asia Pacific journal of clinical nutrition. - 2015. - № 24 (4). - C. 639.

336. *Jiang, Y.* Potential role of retinoids in ovarian physiology and pathogenesis of polycystic ovary syndrome / Y. Jiang, C. Li, L. Chen, [et al.] // Clinica Chimica Acta. - 2017. - № 469. - P. 87-93.

337. *Jones, D.P.* Redox compartmentalization and cellular stress / D.P. Jones, Y.M. Go // Diabetes, Obesity and Metabolism. - 2010. - Vol. 12 (s2). - P. 116-125.

338. *Kagan V. E.* Lipid peroxidation in biomembranes. - CRC press, 2018.

339. *Kaufman, J.S.* Considerations for use of racial/ ethnic classification in etiologic research / J.S. Kaufman, R.S. Cooper // Am J Epidemiol. - 2001. - Vol. 154. - P. 291-298.

340. *Kim, G.* The relation between diabetes self-efficacy and psychological distress among older adults: do racial and ethnic differences exist? / G. Kim, R. Shim, K.L. Ford [et al.] // Journal of aging and health. - 2015. - № 27 (2). - C. 320-333.

341. *Kochan, T.I.* Seasonal changes of metabolic parameters in young men in the conditions of the European North / T.I. Kochan, T.V. Eseva, E.R.

342. *Vojko* // Международный научно-исследовательский журнал. - 2017. - № 11-3 (65). - C. 23-27.

343. *Kopan, C.* Approaches in immunotherapy, regenerative medicine, and bioengineering for type 1 diabetes / C. Kopan, T. Tucker, M. Alexander, [et al.] // Frontiers in immunology. – 2018. - № 9. P. 1354.

344. *Leja, M.* Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / M. Leja, A. Axon, H. Brenner // *Helicobacter*. - 2015. - № 21. - C. 3-7.

345. *Levine, S.* Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach / S. Levine, O. Muneyyirci-Delale // *Obstetrics and gynecology international*. - 2018. - Vol. 2018.

346. *Lightfoot, Y.L.* Oxidative stress and beta cell dysfunction / Y.L. Lightfoot, J. Chen, C.E. Mathews // *Methods Mol Biol.* - 2012. - Vol. 900. - P. 347-362.

347. *Mailloux R.J., Treberg J.R.* Protein S-glutathionylation links energy metabolism to redox signaling in mitochondria // *Redox biology.* - 2016. - T. 8. - C. 110-118.

348. *Majumdar, A.* Hyperprolactinemia / A. Majumdar, N. S. Mangal // *Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART.* - Springer, New Delhi, 2015. - C. 319-328.

349. *Mancini, A.* Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation / A. Mancini, C. Di Segni, S. Raimondo [et al.] // *Mediators of inflammation.* - 2016.

350. *Matsumoto, A.* Fundamental properties of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) and the importance of the ALDH2 polymorphism / A. Matsumoto, // *Nihon eiseigaku zasshi. Japanese journal of hygiene.* - 2016. - T. 71, № 1. - C. 55-68.

351. *McCord J. M.* The Discovery of Superoxide Dismutase and Its Role in Redox Biology // *Redox-Active Therapeutics.* - Springer, Cham, 2016. - C. 5-10.

352. *Murthy, S.N.* Free radicals and antioxidant protocols / S.N. Murthy, W.A. Pryor. - Humana Press, 2010. - C. 170-186.

353. *Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, and tubal factor infertility - a prospective study / H.F. Svenstrup, Je. Fedder, S.E. Kristoffersen [et al.] // Fertility and Sterility.* - 2008. - Vol. 90 (3). - P. 513.

354. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants / G. Danaei, M. Finucane. Y. Lu [et al.] // *The Lancet.* - 2011. - Vol. 378 (9785). - P. 31-40.

355. *Nimse S. B., Pal D.* Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms // *Rsc Advances.* - 2015. - T. 5. - №. 35. - C. 27986-28006.

356. *Nutrition in Infancy: Volume 1 / R.R. Watson, G. Grimble, V.R. Preedy, S. Zibady.* - New York : Springer, 2013. - P. 39-51.

357. *Orfanos, C.E.* Current Use and Future Potential Role of Retinoids / C. E. Orfanos, C. C. Zouboulis // *Drugs.* - 1997. - Vol. 53. - P. 358 - 388.

358. *Overfield, T.* Biological variation in health and illness: race, age, and sex differences / T. Overfield. - CRC Press, 2017.

359. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies / Montezano A. C. et al. // *Canadian Journal of Cardiology.* - 2015. - T. 31. - №. 5. - C. 631-641.

360. Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents / C. Dominguez, E. Ruiz, M. Gussinye, A. Carrascosa // *Diabetes Care.* - 1998. - Vol. 21 (10). - P.1736-1742.

361. Oxidative stress in type 1 diabetes mellitus: ethnic aspects / Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Gnusina S.V., Kolesnikov S.I. В книге: *Free Radicals, Antioxidants and Diseases Rijeka*, 2018. C. 65-72.

362. *Palla, M.* Renin-Angiotensin System Inhibitors vs Other Antihypertensives in Hypertensive Blacks: A Meta-Analysis / M. Palla, T. Ando, E. Androulakis [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. - 2017. - № 19 (4). - С. 344-350.

363. *Peck, J.D.* Ethnic and racial differences in the prevalence of infertility: national survey of family growth (NSFG) / J.D. Peck, A. Janitz, L.B. Craig // *Fertility and Sterility*. - 2016. - Vol. 106, № 3. - С. e8.

364. Peculiarities of functional activity of the pituitary-thyroid system in adolescents of the north / T.E. Burtseva, M.I. Samsonova, S.A. Evseeva [et al.] // *International Journal of Biomedicine*. - 2018. - Т. 8, № 2. - С. 147-149.

365. *Phaniendra A., Jestadi D.B., Periyasamy L.* Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases // *Indian journal of clinical biochemistry*. - 2015. - Т. 30. - №. 1. - С. 11-26.

366. *Poprac, P.* Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases / P. Poprac, K. Jomova, M. Simunkova [et al.] // *Trends in pharmacological sciences*. - 2017. - Т. 38. - №. 7. - С. 592-607.

367. *Predersen, M.L.* Prevalence of diagnosed type 2 diabetes mellitus in Greenland: The impact of electronic implementation on quality of diabetes care / M.L. Predersen // *Inter J Circumpolar Health*. - 2009. - Vol. 68 (1). - P. 34-41.

368. Prevalence of Diabetes Mellitus in US Youth in 2009: The SEARCH for Diabetes in Youth Study / D.J. Pettitt, J. Talton, D. Dabelea [et al.] // *Diabetes care*. - 2013. - P. 131838-131843.

369. Prolactin and dehydroepiandrosterone sulphate: are they related to the severity of chronic urticaria? / M.K. Sabry, M.N. Farres, N.A. Melek [et al.] // *Arch Med Res*. - 2013. - Vol. 44. - P. 21-26.

370. Racial and ethnic disparities in reproductive endocrinology and infertility / H.G. Huddleston, M.I. Cedars, S.H. Sohn [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. - 2010. - Vol. 202 (5). - P. 413.

371. Racial differences in self-reported infertility and risk factors for infertility in a cohort of black and white women: The CARDIA Women's Study / M.F. Wellons, C.E. Lewis, S.M. Schwartz [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2008. - Vol. 90 (5). - P. 1640.

372. *Ramachandran, A.* Epidemiology of diabetes in India - three decades of research / A. Ramachandran // *J Assoc Physicians India*. - 2005. - Vol. 53. - P. 34-38.

373. *Ramana K.V., Srivastava S., Singhal S.S.* Lipid peroxidation products in human health and disease 2016 // *Oxidative medicine and cellular longevity*. - 2017. - Т. 2017.

374. Redondo, M. Genetic control of autoimmunity in Type 1 diabetes and associated disorders / M. Redondo, G. Eisenbarth // *Diabetologia*. - 2002. - Vol. 45. - P. 605-622.

375. Redox considerations in reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications / A. Agarwal, S. Gupta, L. Sekhon [et al.] // *Antioxidant Redox Signal*. - 2008. - Vol. 10 (8). - P. 1375-1403.

376. Reference intervals on the Abbot Architect for serum thyroid hormones, lipids and prolactin in healthy children in a population-based study / M. Aldrimer, P. Ridefelt, P. Rödö [et al.] // *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. - 2012. - Vol. 72 (4). - С. 326-332.

377. Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy / L. Monnier, C. Colette, E. Mas [et al.] // *Diabetologia*. - 2010. - Vol. 53 (3). - P. 562-571.

378. Retinol induces morphological alterations and proliferative focus formation through free radical-mediated activation of multiple signaling pathways / D.P. Gelain, M.A. de Bittencourt Pasquali, F.F. Caregnato [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. - 2012. - Vol. 33 (4). - P. 558-567.

379. Risk Factors and Primary Prevention Trials for Type 1 Diabetes / Y.L. Wu, Y.P. Ding, J. Gao [et al.] // *International journal of biological sciences*. - 2013. - Vol. 9 (7). - P. 666-679.

380. *Rosenberg, N.A.* Genetic structure of human populations // Genetic structure of human populations / N.A. Rosenberg, J.K. Pritchard, J.L. Weber // *Science*. - 2002. - Vol. 298. - P. 2381-2385.

381. *Russell, M.A.* Glucocorticoids: novel agents to stimulate beta-cell neogenesis? / M.A. Russell, P. Leete // *Annals of translational medicine*. - 2019. - Vol. 7, № 8.

382. *Rydén L.* Ceruloplasmin // Copper proteins and copper enzymes. - CRC Press, 2018. - С. 37-100.

383. *Schmidt, L.* Infertility and assisted reproduction in Denmark. Epidemiology and psychosocial consequences / L. Schmidt // *Dan. Med. Bull.* - 2006. - Vol. 53 (4). - P. 390-417.

384. Screening and treatment of childhood type 1 and type 2 diabetes mellitus in Japan // T. Urakami, J. Suzuki, H. Mugishima [et al.] // *Pediatr Endocrinol Rev.* - 2012. - Vol. 10 (1). - P. 51-61.

385. Seasonal and socioeconomic influences on thyroid function among the Yakut (Sakha) of Eastern Siberia / S.B. Levy, R.L. William, L.A. Tarskaia [et al.] // *American Journal of Human Biology*. - 2013. - Vol. 25 (6). - P. 814-820.

386. *Shaw, J.E.* Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 / J.E. Shaw, R.A. Sicree, P.Z. Zimmet // *Diabetes research and clinical practice*. - 2010. - Vol. 87 (1). - P. 4-14.

387. *Sies, H.* Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine / H. Sies // *Redox biology*. - 2015. - T. 4. - С. 180-183.

388. *Sies, H.* Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: oxidative eustress / H. Sies // *Redox biology*. - 2017. - T. 11. - С. 613-619.

389. *Sies, H.* Oxidative stress / H. Sies, C. Berndt, D.P. Jones // *Annual review of biochemistry*. - 2017. - T. 86. - С. 715-748.

390. *Sliwa, K.* Impact of socioeconomic status, ethnicity, and urbanization on risk factor profiles of cardiovascular disease in Africa / K. Sliwa, L. Acquah, B.J. Gersh [et al.] // *Circulation*. - 2017. - № 133(12). - С. 1199-1208.

391. *Sonigo, C.* Hyperprolactinemia and infertility: a new physiopathological approach / C. Sonigo, J. Young, N. Binart // *Medecine sciences.* - 2013. - Vol. 29 (3). - P. 242-244.
392. *Stegman, A.T.Jr.* Human cold adaptation: an unfinished agenda / A.T.Jr. Stegman // *Am J Hum Biol.* - 2007. - Vol. 19 (2). - P. 218-227.
393. *Stene, L.C.* Epidemiology of type 1 diabetes / L.C. Stene, J. Tuomilehto // *Textbook of diabetes.* - 2017. - C. 29-42.
394. *Stocker R.* Antioxidant defenses in human blood plasma and extra-cellular fluids // *Archives of biochemistry and biophysics.* - 2016. - T. 595. - C. 136-139.
395. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling / Wang Y., Branicky R., Noë A., Hekimi S. // *The Journal of cell biology.* - 2018. - T. 217. - №. 6. - C. 1915-1928.
396. *Suturina, L.V.* Hyperprolactinemia in gynecological practice: evident and debatable aspects / L.V. Suturina, T.E. Belokrinitskaya, L.N. Popova // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* - 2013. - T. 120, № 51. - C. 214.
397. *Swe, M.T.* Molecular signaling mechanisms of renal gluconeogenesis in nondiabetic and diabetic conditions / M.T. Swe, A. Pongchaidecha, V. Chatsudthipong [et al.] // *Journal of cellular physiology.* - 2019. - № 234 (6). - C. 8134-8151.
398. *Tajima, N.* Epidemiology of childhood diabetes mellitus in Japan / N. Tajima, A. Morimoto // *Pediatr Endocrinol Rev.* - 2012. - Vol. 10 (1). - P. 44-50.
399. *Talniya N.C.* Bidil: a race-targeted drug for black american's only // *Asian J Pharm Clin Res.* - 2017. - T. 10, № 11. - C. 11-15.
400. *Taylor, K.W.* Epidemiology of viruses in type 1 diabetes: seasonal incidence, family studies, clustering / K.W. Taylor // *Diabetes and Viruses.* - Springer New York, 2013. - C. 101-107.
401. The evolution of lactase persistence in Europe. A synthesis of archaeological and genetic evidence / M. Leonardi, P. Gerbault, M.G. Thomas, J. Burger // *International Dairy Journal.* - 2012. - Vol. 22 (2). - P. 88-97.
402. The methylglyoxal-derived AGE tetrahydropyrimidine is increased in plasma of individuals with type 1 diabetes mellitus and in atherosclerotic lesions and is associated with sVCAM-1 / M.G.A. van Eupen, M.T. Schram, H.M. Colhoun [et al.] // *Diabetologia.* - 2013. - Vol. 56. - P. 1-11.
403. The potential and challenges of alternative sources of β cells for the cure of type 1 diabetes / M. Cito [et al.] // *Endocrine connections.* - 2018. - Vol. 7, № 3. - P. R114-R125.
404. The rising incidence of type 1 diabetes in the northeastern part of Thailand / O. Panamonta, J. Thamjaroen, M. Panamonta [et al.] // *J Med Assoc Thai.* - 2011. - Vol. 94. - P. 1447-1450.
405. The role of the oxidative-stress in the endometriosis-related infertility / A. Augoulea, G. Mastorakos, I. Lambrinouadaki [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* - 2009. - Vol. 25 (2). - P. 75-81.

406. Thyroid hyperactivity with high thyroglobulin in serum despite sufficient iodine intake in chronic cold adaptation in an Arctic Inuit hunter population. / S. Andersen, K. Kleinschmidt, B. Hvingel, P. Laurberg // *European Journal of Endocrinology*. - 2012. - Vol. 166 (3). - P. 433-440.

407. Tocopherols in the prevention and treatment of atherosclerosis and related cardiovascular disease / Mathur, P., Ding, Z., Saldeen, T., & Mehta, J. L. (2015) // *Clinical Cardiology*, 38(9), 570-576.

408. *Todd, J.A.* Genetic analysis of type 1 diabetes using whole genome approaches / J.A. Todd // *Proc Nat Acad Sci USA*. - 1995. - Vol. 92 (19). - P. 8560-8565.

409. *Torres, J.* Crohn's disease / J. Torres, S. Mehandru, J.F. Colombel [et al.] // *The Lancet*. - 2017. - № 389(10080). - P. 1741-1755.

410. *Tsikas D.* Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges // *Analytical biochemistry*. - 2017. - T. 524. - C. 13-30.

411. *Tuomilehto, J.* The Emerging Global Epidemic of Type 1 Diabetes / J. Tuomilehto // *Current diabetes reports*. - 2013. - Vol. 13 (6). - P. 795-804.

412. Type 2 diabetes mellitus: distribution of genetic markers in Kazakh population / N. Sikhayeva, Y. Talzhanov, A. Iskakova [et al.] // *Clinical interventions in aging*. - 2018. - № 13. - C. 377.

413. *Vlad, I.A.* Results on the epidemiology of diabetes mellitus. *Analele Universitat ii din Oradea, Fascicula* / I.A. Vlad // *Ecotoxicologie, Zootehnie și Tehnologii de Industrie Alimentara*. - 2012. - Vol. 11 (B). - P. 445-452.

414. *Werk, C.M.* Health of young aboriginal children living off reserve / C.M. Werk, X. Cui, S. Tou // *Pimatisiwin: A Journal of Aboriginal & Indigenous Community Health*. - 2013. - Vol. 11 (2). - P. 24-28.

415. *Williams, G.* Handbook of diabetes / G. Williams, J.K. Pickup. - UK : Blackwell Science, 2003. - 242 p.

416. *Winterbourn C.C.* Are free radicals involved in thiol-based redox signaling? // *Free Radical Biology and Medicine*. - 2015. - T. 80. - C. 164-170.

417. *Wong, E.C.* Racial and ethnic differences in mental illness stigma and discrimination among Californians experiencing mental health challenges / E.C. Wong, R.L. Collins, J. Cerully [et al.] // *Rand health quarterly*. - 2017. - Vol. 6. - № 2.

418. *Xin, L.* Genetic polymorphism associated prefrontal glutathione and its coupling with brain glutamate and peripheral redox status in early psychosis / L. Xin, R. Mekle, M. Fournier [et al.] // *Schizophrenia bulletin*. - 2016. - № 42 (5). - C. 1185-1196.

419. *Zegers-Hochschild, F.* Infertility. *International Encyclopedia of Public Health* / F. Zegers-Hochschild, J.- E. Schwarze, V. Alam - 2008. - P. 576-587.

420. *Zhang, H.* Glutathione synthesis and its role in redox signaling. In *Seminars in cell & developmental biology* / H. Zhang, H.J. Forman // *Semin Cell Dev Biol*. - 2012. - Vol. 23 (7). - P. 722-728.

421. *Zheng, Y.* Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications / Y. Zheng, S.H. Ley, F.B. Hu // *Nature Reviews Endocrinology*. - 2018. - Т. 14, №. 2. - С. 88.

422. *Zuckerman, A.J.* Reflections on Viruses and Diabetes Mellitus / A.J. Zuckerman, F.R.C. Path // *Diabetes and Viruses*. - Springer New York, 2013. - P. 357-363.

Монография

Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И.

**Этнические аспекты
метаболических реакций женщин
при дизрегуляционной патологии**

Формат 70x90 1/8

Гарнитура Times

Усл.-п. л. 24,57. Уч.-изд. л. 10,56

Тираж 300 экз.

Издатель – Российская академия наук

Верстка и печать – УНИД РАН

Отпечатано в экспериментальной цифровой типографии РАН

Издается по решению Научно-издательского совета

Российской академии наук (НИСО РАН)

и распространяется бесплатно