

СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ АМИНОКИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ У ЖЕНЩИН С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

КОЛБАСОВА Е.А.¹, КИСЕЛЕВА Н.И.¹, НАУМОВ А.В.²

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №1. – С. 72-80.

SULFUR-CONTAINING AMINO ACIDS AND THEIR METABOLITE DERIVATIVES IN WOMEN WITH CLIMACTERIC SYNDROME IN POST-MENOPAUSE

KOLBASOVA E.A.¹, KISELEVA N.I.¹, NAUMOV A.V.²

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(1):72-80.

Резюме.

Цель исследования – изучить показатели концентраций серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у женщин с хирургической и естественной менопаузой и установить корреляционные взаимосвязи со степенью тяжести климактерического синдрома, уровнем гонадотропных и половых стероидных гормонов.

Материал и методы. Нами обследованы 192 женщины, из них 93 с хирургической менопаузой (I группа), 68 с естественной менопаузой (II группа), 31 в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрастах (контрольная группа). Пациенткам проводилось исследование содержания гомоцистеина (Hcy), цистеина (Cys), глутатиона (GSH) и цистеинилглицина (CysGly) в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Результаты. Установлено, что у женщин с хирургической менопаузой медианное значение показателей гомоцистеина, цистеина, цистеинилглицина в 1,5 раза, на 17,0% и 23,2% соответственно выше, чем у женщин с естественной менопаузой, и в 2,2, 2,0 и 1,8 раза соответственно выше, чем у пациенток контрольной группы ($p < 0,05$). Медиана концентрации глутатиона в крови у пациенток с хирургической менопаузой была снижена (на 26,7% ($p < 0,01$), у пациенток с естественной менопаузой – на 16,2% ниже ($p < 0,05$), чем у контрольной группы.

Нарастание степени тяжести климактерического синдрома (КС) по шкале Куппермана-Уваровой соответствовало увеличению Hcy, Cys, CysGly и уменьшению GSH в сыворотке крови обследованных женщин ($p < 0,01$).

Закключение. Установленные прямые и обратные статистически значимые корреляционные связи между показателями концентрации серосодержащих аминокислот (их производных) и гонадотропными, стероидными половыми гормонами и клиническими проявлениями климактерического синдрома свидетельствует об участии изученных показателей в развитии патологии менопаузального периода.

Ключевые слова: овариэктомия, хирургическая менопауза, естественная менопауза, климактерический синдром, гормоны, гомоцистеин (Hcy), цистеин (Cys), цистеинилглицин (CysGly), глутатион (GSH).

Abstract.

Objectives. To study the indicators of the concentrations of sulfur-containing amino acids and their metabolites in the blood serum of women with surgical and natural menopause and to establish correlations with the severity of menopause syndrome, the level of gonadotropic and sex steroid hormones.

Material and methods. We examined 192 women, 93 of them with surgical menopause (group I), 68 with natural menopause (group II), 31 in late reproductive and perimenopausal ages (control group). The patients underwent a study of the content

of homocysteine (Hcy), cysteine (Cys), glutathione (GSH) and cysteinylglycine (CysGly) in the blood serum by means of high performance liquid chromatography (HPLC).

Results. It has been found that in women with surgical menopause, the median value of homocysteine, cysteine, cysteinylglycine is 1.5 times, by 17.0% and 23.2%, respectively, higher than in women with natural menopause and 2.2, 2.0 and 1.8 times, respectively, higher than in the control group patients ($p < 0.05$). The median concentration of glutathione in the blood in patients with surgical menopause was reduced (by 26.7% ($p < 0.01$)), in patients with natural menopause – by 16.2% lower ($p < 0.05$) than in the control group.

The increase in the severity of the climacteric syndrome (CS) according to the Kupperman-Uvarova scale corresponded to an increase in Hcy, Cys, CysGly and a decrease in GSH in the blood serum of the examined women ($p < 0.01$).

Conclusions. The established direct and inverse statistically significant correlations between indicators of the concentration of sulfur-containing amino acids (their derivatives) and gonadotropic, steroid sex hormones and clinical manifestations of climacteric syndrome testify to the participation of the studied indicators in the development of the menopausal period pathology.

Key words: oophorectomy, surgical menopause, natural menopause, climacteric syndrome, hormones, homocysteine (Hcy), cysteine (Cys), cysteinylglycine (CysGly), glutathione (GSH).

Многочисленными исследованиями показано, что нарушения аминокислотного обмена вызывают у людей различные патологические состояния: увеличение риска кардиоваскулярных заболеваний, включая артериальную гипертензию, развитие депрессии, усиление отрицательного действия алкоголя, дерматиты и длительно незаживающие повреждения кожи, расстройства детоксикации, миопатию, анемию, остеопороз и другие [1-3].

Вопрос о роли Hcy, Cys, GSH и CysGly в развитии различных заболеваний в настоящее время остается спорным и противоречивым. В литературе представлены данные о содержании серосодержащих аминокислот у женщин при физиологическом и осложненном течении беременности и родов, у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез, при эндокринном бесплодии у женщин с метаболическим синдромом [1, 4]. Достаточно интенсивно изучен вопрос о влиянии климактерического периода и роли гормон-замещающей терапии на уровень гомоцистеина как одного из предполагаемых патогенных факторов в этом процессе [5].

Хорошо известно, что снижение уровня эстрогенов в период климакса является причиной повышенного риска развития сердечно-сосудистой патологии. У животных с удалёнными яичниками наблюдается высокий уровень Hcy, глюкозы, инсулина, малонового диальдегида и снижение антиоксидантной защиты: GSH, глутатион пероксидазы, каталазы, супероксиддисмутазы [6].

Согласно данным литературы, серосодер-

жащие аминокислоты и их производные (цистеин Cys, цистеиновая кислота (CA), цистатионин (Ctn), таурин (Tau), метионин (Met), гомоцистеин (Hcy), глутатион (GSH) обладают широким спектром влияния на биологические процессы в организме. С наличием SH-группы связано осуществление таких процессов, как дыхание и окислительное фосфорилирование, работа большинства ферментов, а также регуляция проницаемости мембран, синтез GSH, эндогенного сероводорода (H_2S), креатинина и других биологически активных веществ [1, 7].

Условно заменяемая аминокислота Cys является важным компонентом активного центра многих ферментов, играет важную роль в работе ферментов-антиоксидантов, служит лимитирующим фактором синтеза основного антиоксиданта в клетках – глутатиона (γ -глутамил-цистеинил-глицина), является предшественником таурина и эндогенного сероводорода [8].

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, получается из метионина (Met) и ввиду своей цитотоксичности быстро метаболизируется благодаря двум метаболическим процессам – реметиливанию и транссульфурированию. При реметиливании Hcy превращается обратно в Met, при участии ферментов, использующих витамины B_2 , B_9 , B_{12} , U и производное холина – бетаин [9]. Благодаря транссульфурированию с участием двух B_6 - и Zn^{2+} -зависимых ферментов – цистатионин- β -ситазы (CBS) и цистатионин- γ -лиазы (CSE) – превращается в цистатионин, Cys, α -кетобутират, эндогенный сероводород, пируват, гомосерин и аммиак [10].

Известно, что гипергомоцистеинемия (ННсу) – более информативный показатель сердечно-сосудистой патологии, чем холестеролемиа. Нсу является выраженным маркёром воспалительных и аутоиммунных процессов, патологий беременности, остеопороза, атеросклероза, развития сердечной недостаточности и аритмии. Нсу повышает выработку свободных радикалов кислорода, повреждает стенки сосудов, усиливает тромбообразование, нарушает функциональную активность эндотелиальных клеток, участвует в развитии нейродегенеративных и психических заболеваний, подавляет транسمетилирование и меняет структуру эпигенома [1, 6]. Многие патологические процессы при ННсу не связаны непосредственно с Нсу, а являются следствием его регуляторной активности. Например, установлено, что S-аденозилгомоцистеин (SAH, продукт реакций транسمетилирования) накапливается пропорционально Нсу и является ингибитором трансметилаз, т.е. вмешивается в формирование эпигенома (экспрессию генов) [1]. Нсу запускает воспалительный ответ в макрофагах путём ингибирования выработки цистатионин-γ-лиазой эндогенного сероводорода, что связано с гиперметилированием промотора гена CSE. Нсу подавляет активность и экспрессию также второго фермента транссульфурирования – CBS, что увеличивает концентрацию Cys, Нсу и снижает уровень антиоксидантов – глутатиона и H_2S [1, 10].

Глутатион – один из самых концентрированных восстановителей и низкомолекулярных антиоксидантов в клетке: неферментативно нейтрализует свободные радикалы кислорода и азота; восстанавливает α-токоферол (витамин Е); как электронный донор глутатион пероксидазы (GPx) участвует в обезвреживании перекисей и в том числе пероксинитрита (ONOO-); с помощью гамма глутамил трансферазы (GGT) осуществляет транспорт аминокислот в клетку, при этом вырабатывается CysGly; наравне с Cys осуществляет глутатионилирование белков и ксенобиотиков; необходим для синтеза лейкотриенов и простагландинов; участвует в образовании дезоксирибозы. Установлено, что сокращение синтеза этого трипептида на 30% достаточно для прекращения нормального функционирования и гибели клеток [1, 11].

Исходя из вышеизложенного, изучение изменений группы серосодержащих аминокислот и их производных при различных физиологических и патологических состояниях представляет боль-

шой теоретический и практический интерес, так как в доступной литературе мы не нашли данных об исследовании серосодержащих аминокислот, кроме Нсу, у женщин с дефицитом эстрагенов.

Цель исследования – изучить показатели концентраций серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у женщин с хирургической и естественной менопаузой и установить корреляционные связи со степенью тяжести климактерического синдрома, уровнем гонадотропных и половых стероидных гормонов.

Материал и методы

Исследования проводились на базе кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», НИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Концентрацию серосодержащих аминокислот и их производных определяли у 192 женщин перименопаузального возраста. В I группу включили 93 женщины с хирургической менопаузой, прооперированных по поводу доброкачественных заболеваний матки и придатков. Гистерэктомия с тотальной овариоэктомией была проведена в 90,3% случаев, двусторонняя овариоэктомия – в 9,7% случаев. Средний возраст женщин группы составил $50,8 \pm 3,3$ года, длительность менопаузы – $1,0 (0,8; 1,7)$ год.

Во II группу вошли 68 женщин с естественной менопаузой длительностью $1,3 (1,0; 3,0)$ года. Средний возраст пациенток II группы – $50,5 \pm 3,1$ года.

Контрольную группу составила 31 женщина позднего репродуктивного и перименопаузального возрастов с сохраненной менструальной функцией и без менопаузальных симптомов. Средний возраст женщин данной группы составил $48,8 \pm 3,0$ года.

Содержание гомоцистеина (Нсу), цистеина (Cys), глутатиона (GSH) и цистеинилглицина (CysGly) определяли в сыворотке крови методом обращенно-фазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией и изократическим элюированием с помощью модифицированной методики. Использовали HPLC Agilent 1200. Разделение проводили на колонках Zorbax Eclipse Plus C18, $2,1 \times 150$ мм, $3,5$ мкм. Использовались реактивы квалификации не ниже хч, стандарты определяемых соединений Aldrich, трижды дистиллированная вода,

растворители квалификации «для градиентной ВЭЖХ». При пробоподготовке использовалась центрифуга Biofuge Primo R+ с охлаждаемым ротором. Оценка полученных значений производилась программой Agilent ChemStation B.04.02 путем сравнения результатов анализа исследуемых биологических объектов со стандартной калибровочной кривой искусственной смеси аминокислот Aldrich (США) [12].

Гормональный профиль изучали, определяя содержание в сыворотке крови фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, прогестерона, при помощи стандартных наборов реактивов «Хозрасчетного опытного производства Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», автоматического гамма-счетчика «Гамма-12».

Степень тяжести климактерического синдрома (КС) оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Куппермана-Уваровой. Пациентки I и II групп были разделены на подгруппы в зависимости от степени тяжести КС: 1-я и 4-я подгруппы – КС легкой степени тяжести (суммарный ММИ 27,0 (24,0; 30,0) баллов и 23,5 (20,0; 30,0) балла соответственно); 2-я и 5-я подгруппы – КС средней степени тяжести (суммарный ММИ 39,0 (36,0; 44,0) баллов и 38,5 (36,0; 43,0) балла соответственно); 3-я и 6-я подгруппы – КС тяжелой степени (суммарный ММИ 59,0 (59,0; 66,0) баллов и 59,0 (59,0; 60,0) баллов соответственно) [13].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0», Microsoft Excel с использованием модулей Basic Statistic/Tables, Nonparametrics. Характер распределения количественных данных осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае соответствия нормальному распределению результаты представляли как $M \pm u$, где M – среднее значение, u – стандартное отклонение. При сравнении двух групп по количественному признаку с нормальным распределением использовали t -критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок.

Для сравнения количественного признака в трех и более независимых группах пользовались методом Крускала-Уоллиса. В случае выявления различий проводили попарное сравнение групп с помощью теста Манна-Уитни, применяя поправку Бонферрони. В случае распределения, отличного от нормального, результаты исследования представляли в виде $Me (25\%; 75\%)$, где Me – медиана,

(25%; 75%) – верхняя и нижняя квартили. Для анализа взаимосвязи признаков применяли метод непараметрического корреляционного анализа (ранговая корреляция по Спирмену – R). Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием классического критерия Хи-квадрат Пирсона или двустороннего точного критерия Фишера. По T -критерию Фишера проверяли гипотезу о равенстве дисперсий. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Изменения концентрации Hcy, Cys, GSH и CysGly в сыворотке крови представлены в таблице 1. У женщин с хирургической менопаузой медиана концентрации Hcy составила 9,39 мкмоль/л, что в 1,5 раза ($p < 0,001$) выше, чем у пациенток с естественной менопаузой и в 2,2 раза ($p < 0,001$) выше, чем у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возрастов.

Медианное значение концентрации Hcy у женщин с естественной менопаузой составило 6,13 мкмоль/л, что в 1,4 раза ($p < 0,01$) выше, чем у женщин контрольной группы.

У женщин с хирургической менопаузой медианное значение Cys составило 150,12 (125, 11; 203,62) мкмоль/л и на 17,0% статистически значимо превышало аналогичный показатель у женщин с естественной менопаузой (124,55 (71,89; 165,3) мкмоль/л, $p < 0,01$) и в 2 раза – показатель у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возрастов (73,88 (63,64; 103,39) мкмоль/л, $p < 0,01$). У женщин с естественным угасанием функции также имело место повышение уровня Cys на 40,7% по сравнению с группой контроля $p < 0,01$.

Эстрогены, как известно, имеют выраженные антиоксидантные свойства, и снижение их количества сопровождается ростом свободных радикалов кислорода и окислительным стрессом, для которого характерно развитие HNCy [1]. В этой ситуации Hcy служит а) субстратом для синтеза антиоксиданта – эндогенного серододорода, б) непосредственным предшественником Cys (лимитирующим фактором синтеза глутатиона) и в) наряду с Cys или глутатионом служит фактором защиты SH-групп белков путём гомоцистеинилирования (аналогично присоединению GSH – S-глутатионилированию) [10].

Одной из основных функций GSH явля-

Таблица 1 – Содержание серосодержащих аминокислот и их производных в сыворотке крови у обследованных женщин (Ме (25%; 75%))

Показатели, мкмоль/л	Группы обследованных женщин		
	I группа (n=93)	II группа (n=68)	Контрольная группа (n=31)
Гомоцистеин (Hcy)	9,39 (7, 47; 12,14)*. **	6,13 (4,8; 8,67) *	4,35 (3,47; 5,76)
Цистеин (Cys)	150,12 (125, 11; 203,62)*. **	124,55 (71,89; 165,3)*	73,88 (63,64; 103,39)
Цистеинилглицин (CysGly)	82,34 (65, 91; 99,61)*. **	63,26 (42,0; 92,28)*	44,58 (34,83; 54,30)
Глутатион (GSH)	3,99 (2, 76; 5,26)*. **	3,91 (2,93; 5,55)*	4,75 (3,60; 6,25)

Примечание: P – вероятность справедливости нулевой гипотезы: * – при сравнении с контрольной группой (U-критерий Манна-Уитни); ** – при сравнении со II группой (U-критерий Манна-Уитни).

ется перенос аминокислот в клетку с помощью γ -глутамилтрансферазы (GGT), в результате вне клетки остаётся дипептид – цистеинилглицин (CysGly), который под действием дипептидаз может расщепляться до аминокислот [1]. Показано, что сывороточная GGT является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [14, 15], что может быть связано с увеличением концентрации продукта реакции – цистеинил-глицина (CysGly). CysGly, в силу наличия SH группы, участвует в превращении Fe^{3+} в Fe^{2+} и таким образом провоцирует формирование оксидантного стресса. Следствием этого является, например, рост окисленной формы липопротеидов низкой плотности и активация воспалительных процессов, т.е. атерогенез [14, 15].

У женщин I группы уровень CysGly был на 23,2% ($p<0,001$ выше результата II группы и в 1,8 раза выше показателей группы контроля ($p<0,001$). У женщин контрольной группы уровень CysGly составил 44,58 (34,83; 54,30) мкмоль/л, что на 29,5% ниже показателя II группы.

Полученный результат указывает, что наряду с определением активности GGT можно измерять уровень продукта его реакции – CysGly и использовать этот показатель как новый маркер уровня оксидантного стресса в организме. В данном случае рост концентрации CysGly у женщин при недостатке/отсутствии эстрогенов пропорционален изменению Hcy, который, как было показано ранее, является критерием роста провоспалительных и перекисных процессов при удалении яичников [16].

Важной серосодержащей аминокислотой является глутатион (GSH), являющийся мощным

антиоксидантом. Как видно из данных, представленных в таблице 1, у женщин с хирургической и естественной менопаузой по сравнению с женщинами позднего репродуктивного и перименопаузального возрастов имеет место статистически значимое снижение содержания глутатиона в сыворотке крови. Так, у пациенток с естественной менопаузой медиана концентрации глутатиона была на 16,2% ниже, чем в контрольной группе ($p<0,05$), а у пациенток с хирургической менопаузой – на 26,7% ниже ($p<0,001$). Такие изменения вполне соответствуют ситуации с повышенной активностью γ -глутамилтрансферазы, которая обычно наблюдается при различных неблагоприятных условиях, сопровождающихся оксидантным стрессом [14, 15].

Нами изучено содержание гомоцистеина, цистеина, цистеинилглицина, глутатиона в сыворотке крови у пациенток с хирургической и естественной менопаузой в зависимости от степени тяжести КС по шкале Куппермана-Уваровой (табл. 2).

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что у пациенток с хирургической и естественной менопаузой при нарастании степени тяжести КС увеличивались уровни гомоцистеина, цистеина и уменьшалось содержание глутатиона.

У женщин 3-ей подгруппы, имеющих КС тяжелой степени, медианное значение количества гомоцистеина и цистеина было в 1,5 и 1,1 раза соответственно выше, чем у женщин 2-ой подгруппы с КС средней степени тяжести, в 1,5 и 1,2 раза выше соответственно, чем у женщин 1-ой подгруппы с КС легкой степени тяжести, в 3,1 и в 2,2 раза соответственно выше ($p<0,01$),

чем у женщин контрольной группы.

Концентрация производного глутатиона – Cys-Gly – у женщин изменялась в зависимости от тяжести климактерического синдрома. У пациенток 2-ой подгруппы медиана содержания Cys-Gly в сыворотке крови была в 1,9 раза выше, чем в группе контроля ($p<0,01$) и на 4,3% выше, чем у женщин 1-ой подгруппы ($p<0,01$). Аналогичная ситуация отмечалась и у пациенток с естественной менопаузой 5-ой подгруппы – показатель Cys-Gly был выше в 1,9 и 1,7 раза по сравнению с группой контроля ($p<0,01$) и пациентками с легким течением климактерического синдрома (4-я подгруппа), ($p<0,01$). При этом статистически значимых различий в содержании Cys-Gly между пациентками 2-ой и 3-ой, 5-й и 6-й подгрупп не выявлено ($p>0,05$).

Низкие значения показателя содержания глутатиона отмечались в 3-й, 5-й и 6-й подгруппах

женщин: 3,54 (2,76; 6,16) мкмоль/л, 3,1 (2,82; 5,2) мкмоль/л и 2,65 (2,0; 2,93) мкмоль/л соответственно. Медианное значение концентрации глутатиона в сыворотке крови у женщин 3-й подгруппы было в 2,2 раза ниже по сравнению с женщинами контрольной группы ($p<0,01$), на 14,3% ниже, чем у женщин 2-ой подгруппы ($p<0,01$) и на 14,9% ниже, чем у женщин 1-ой подгруппы ($p<0,01$).

У пациенток 6-й подгруппы медианное значение глутатиона было 1,8 раза ($p<0,01$) ниже данного показателя у женщин контрольной группы, на 14,5% ($p<0,001$) ниже аналогичного показателя у пациенток 4-ой подгруппы и на 34,4% ниже показателя у пациенток 5-ой подгруппы ($p<0,001$).

Проведенный нами корреляционный анализ между серосодержащими аминокислотами и результатами ММИ показал слабую прямую зависимость между концентрацией Hcy в сыворотке крови и степенью выраженности нейровегета-

Таблица 2 – Содержание серосодержащих аминокислот и их производных в сыворотке крови у обследованных женщин в зависимости от степени тяжести климактерического синдрома по шкале Куппермана-Уваровой (Me (25%; 75%))

Обследованные пациентки		Гомоцистеин (Hcy), мкмоль/л	Цистеин (Cys), мкмоль/л	Цистеинилглицин (CysGly), мкмоль/л	Глутатион (GSH), мкмоль/л
I группа (n=93)	1 подгруппа (n=30)	9,01 (6,98; 12,16)*	143,1 (118,52; 203,07)*	80,49 (64,4; 91,38)*	4,16 (2,57; 5,26)*
	2 подгруппа (n=54)	9,18 (7,54; 10,18)***	152,84 (128,83; 176,85)***	84,11 (70,4; 104,08)***	4,13 (3,24; 5,25)***
	3 подгруппа (n=9)	13,61 (10,2; 16,87)***,***	166,2 (133,15; 351,5)***	74,74 (52,36; 114,4)*	3,54 (2,76; 6,16)*,***,***
II группа (n=68)	4 подгруппа (n=37)	5,79 (4,6; 7,24)*	112,51 (67,08; 146,46)*	48,52 (38,12; 74,3)*	4,04 (3,23; 5,71)*
	5 подгруппа (n=28)	7,31 (5,17; 9,49)***	128,95 (92,52; 197,7)*,***	82,66 (46,15; 95,86)*,***	3,1 (2,82; 5,2)*,***
	6 подгруппа (n=3)	5,33 (3,82; 17,9)*	124,55 (81,1; 254,3)*,***	68,57 (49,37; 102,85)*,***	2,65 (2,0; 2,93)*,***,***
Контрольная группа (n=31)	Без проявлений КС	4,35 (3,47; 5,76)	73,88 (63,64; 103,39)	44,58 (34,83; 54,30)	4,75 (3,60; 6,25)

Примечание: * – статистически значимые ($p<0,01$) различия при сравнении уровня серосодержащих аминокислот и их метаболитов у женщин с КС и женщин контрольной группы, ** – при сравнении показателей у женщин с КС легкой и средней тяжести ($p<0,05$), *** – при сравнении уровня серосодержащих аминокислот и их метаболитов у женщин с КС средней и тяжелой степени ($p<0,05$).

тивных ($R=0,24$, $p<0,05$), психоэмоциональных ($R=0,25$, $p<0,05$) проявлений КС, метаболических нарушений ($R=0,28$, $p<0,05$), общим значением ММИ ($R=0,22$, $p<0,05$).

Была выявлена слабая обратная зависимость между GSH и нейровегетативными нарушениями ($R=-0,27$, $p<0,05$) и общим значением ММИ ($R=-0,24$, $p<0,05$).

Следовательно, у женщин с хирургической и естественной менопаузой при нарастании степени тяжести клинических проявлений КС отмечаются дефицит GSH и повышение уровней Hcy, Cys, CysGly, что свидетельствует о снижении факторов антиоксидантной защиты и росте оксидантного стресса по мере увеличения тяжести данной патологии. Особенно это касается цистеинил-глицина, так как из литературы известно, что уровень GGT в сыворотке крови имеет пропорциональную зависимость с уровнем С-реактивного белка [15].

Нами проведен корреляционный анализ между серосодержащими аминокислотами и их метаболитами (табл. 3).

Установлено, что уровни Hcy и Cys патогенетически взаимосвязаны с показателями GSH и CysGly, о чем свидетельствуют статистически значимые корреляционные связи с данными показателями ($p<0,01$).

Нами изучена взаимосвязь между серосодержащими аминокислотами и уровнем половых гормонов. Выявленные статистически значимые корреляционные связи представлены в таблице 4.

Установлено, что уровни Hcy, Cys и CysGly находятся в статистически значимой слабой прямой корреляционной связи с гонадотропинами ($p<0,01$) и слабой прямой корреляционной связи с эстрадиолом и прогестероном ($p<0,01$).

Меньшая степень корреляции была выявлена между глутатионом (GSH) и фолликулости-

мулирующим гормоном ($R=0,21$, $p=0,02$).

Необходимо отметить, что содержание Hcy в сыворотке крови зависит от типа менопаузы, уровня эстрадиола. Подтверждением этого является наличие статистически значимой обратной корреляционной связи между уровнем Hcy и типом менопаузы ($R=-0,42$, $p<0,01$).

Установлена статистически значимая обратная корреляционная связь между Hcy и эстрадиолом ($R=-0,31$, $p<0,001$), что подтверждает данные, полученные в экспериментах на животных, с результатами нашей работы.

Заключение

1. У женщин с хирургической и естественной менопаузой по сравнению с женщинами пременопаузального возраста отмечается статистически значимое увеличение концентрации гомоцистеина, цистеина, цистеинилглицина и уменьшение концентрации глутатиона, свидетельствующее о развитии процессов свободнорадикального окисления и оксидантного стресса в условиях дефицита эстрогенов.

2. Хирургическое выключение функции яичников сопровождается достоверно большей степенью изменений серосодержащих аминокислот и их метаболитов по сравнению с естественным угасанием функции яичников.

3. Установленные прямые и обратные статистически значимые корреляционные связи между показателями концентрации серосодержащих аминокислот (их производных) и гонадотропинами, стероидными половыми гормонами и клиническими проявлениями климактерического синдрома свидетельствуют об участии изученных показателей в развитии патологии менопаузального периода.

Таблица 3 – Коэффициенты корреляции Спирмена между серосодержащими аминокислотами и их метаболитами

Показатели серосодержащих аминокислот у обследованных женщин	Коэффициенты корреляции Спирмена между серосодержащими аминокислотами и их метаболитами			
	Гомоцистеин (Hcy), мкмоль/л	Цистеин (Cys), мкмоль/л	Цистеинилглицин (CysGly), мкмоль/л	Глутатион (GSH), мкмоль/л
Гомоцистеин (Hcy)	–	0,57 $p<0,01$	0,60 $p<0,01$	-0,15 $p<0,01$
Цистеин (Cys)	0,57 $p<0,01$	–	0,73 $p<0,01$	-0,23 $p<0,01$

Примечание: P – вероятность справедливости нулевой гипотезы.

Таблица 4 – Коэффициенты корреляции Спирмена между показателями серосодержащих аминокислот и уровнем гонадотропных и половых стероидных гормонов у обследованных пациенток

Показатели гонадотропных и половых стероидных гормонов у пациенток с хирургической и естественной менопаузой	Коэффициенты корреляции Спирмена между серосодержащими аминокислотами и содержанием гонадотропных и половых стероидных гормонов		
	Гомоцистеин (Hcy), мкмоль/л	Цистеин (Cys), мкмоль/л	Цистеинилглицин (CysGly), мкмоль/л
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	0,28 p<0,01	0,26 p<0,01	0,24 p<0,01
Эстрадиол	-0,31 p<0,01	-0,27 p<0,01	-0,26 p<0,01
Прогестерон	-0,24 p<0,01	-0,26 p<0,01	-0,26 p<0,01

Примечание: Р – вероятность справедливости нулевой гипотезы.

4. Впервые показано, что для оценки уровня оксидантного стресса можно использовать уровень цистеинил-глицина.

Литература

1. Наумов, А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы / А. В. Наумов. – Минск : Проф. изд., 2013. – 312 с.
2. Червяков, А. В. Нарушение молекулярной асимметрии аминокислот (d/L-энантиомеры) при нормальном старении и нейродегенеративных заболеваниях / А. В. Червяков // Асимметрия. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 77–112.
3. Гараева, О. И. Серосодержащие аминокислоты как маркеры состояния стресса / О. И. Гараева // Buletinul AŞM. Ştiinţele vieţii, Fiziologia şi Sanocreatologia. – 2011. – № 3. – С. 50–62.
4. Ганчар, Е. П. Уровень свободных аминокислот и их производных в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста, страдающих метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина // Журн. ГрГМУ. – 2014. – № 3. – С. 66–70.
5. Kurtay, G. A comparison of the effects of sequential transdermal versus continuous orally administered hormone replacement therapies on plasma total homocysteine levels in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study / G. Kurtay, B. Ozmen // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2007 Feb. – Vol. 130, N 2. – P. 206–211.
6. Homocysteine and the risk of cardiovascular events and all-cause death in elderly population: a community-based prospective cohort study / Z. Zhang [et al.] // Ther. Clin. Risk. Manag. – 2020 May. – Vol. 16. – P. 471–481.
7. The Contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art / R. Esse [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019 Feb. – Vol. 20, N 4. – P. 867.
8. Kang, S. C. Hydrogen Sulfide as a potential Alternative for the Treatment of Myocardial Fibrosis / S. C. Kang, E. H. Sohn, S. R. Lee // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2020 Jan. – Vol. 2020. – 4105382.
9. Наумов, А. В. Три пути реметилирования гомоцистеина / А. В. Наумов, И. В. Данильчик, Ю. В. Сарана // Журн. ГрГМУ. – 2016. – № 2. – С. 27–32.
10. Yang, Q. Imbalance of homocysteine and H2S: significance, mechanisms, and therapeutic promise in vascular injury / Q. Yang, G. W. He // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2019 May. – Vol. 2019. – P. 1–11.
11. Биологическая роль глутатиона / О. А. Борисенко [и др.] // Мед. новости. – 2019. – № 7. – С. 3–8.
12. Наумов, А. В. Определение гомоцистеина методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией в микрообъемах биологических жидкостей / А. В. Наумов, Е. М. Дорошенко // Аналитика РБ – 2010 : сб. тез. докл. Респ. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием «Аналитика РБ – 2010», Минск, Беларусь, 14–15 мая 2010 г. / отв. за вып. В. В. Егоров, А. Л. Гулевич, В. А. Назаров. – Минск, 2010. – С. 138.
13. Колбасова, Е. А. Сравнительная клинко-гормональная характеристика состояния здоровья и качество жизни женщин с хирургической и естественной менопаузой / Е. А. Колбасова, Н. И. Киселева, И. М. Арестова // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 78–86.
14. Serum γ -glutamyltransferase concentration predicts endothelial dysfunction in naive hypertensive patients / M. Perticone [et al.] // Biomedicine. – 2020 Jul. – Vol. 8, N 7. – P. 207.
15. Lee, D. H. Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein / D. H. Lee, D. R. Jacobs // Atherosclerosis. – 2005 Feb. – Vol. 178, N 2. – P. 327–330.
16. Behr, G. A. Increased blood oxidative stress in experimental menopause rat model: the effects of vitamin A low-dose supplementation upon antioxidant status in bilateral ovariectomized rats / G. A. Behr, C. E. Carlos, J.-C. Fonseca Moreira // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2012 Apr. – Vol. 26, N 2. – P. 235–249.
17. Plasma gamma-glutamyltransferase, cysteinyl-glycine, and oxidized low-density lipoprotein: a pathway associated with myocardial infarction risk? / D. Drohan [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2010 Oct. – Vol. 30, N 10. – P. 2053–2058.

Поступила 30.11.2020 г.
Принята в печать 15.02.2021 г.

References

1. Naumov AV. Homocysteine. Medical and biological problems. Minsk, RB: Prof izd; 2013. 312 p. (In Russ.)
2. Chervakov AV. Disruption of the molecular asymmetry of amino acids (d / L-enantiomers) in normal aging and neurodegenerative diseases. *Asimetriia*. 2010;4(2):77-112. (In Russ.)
3. Garaeva OI. Sulfur Amino Acids as Markers of Stress. *Buletinul AȘM Științele Vieții Fiziologia și Sanocreatologia*. 2011;(3):50-62. (In Russ.)
4. Ganchar EP, Kazhina MV. The level of free amino acids and their derivatives in blood serum in women of reproductive age with metabolic syndrome. *Zhurn GrGMU*. 2014;(3):66-70. (In Russ.)
5. Kurtay G, Ozmen B. A comparison of the effects of sequential transdermal versus continuous orally administered hormone replacement therapies on plasma total homocysteine levels in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Feb;130(2):206-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.05.021
6. Zhang Z, Gu Xiang, Fang X, Tang Z, Guan S, Liu H, et al. Homocysteine and the risk of cardiovascular events and all-cause death in elderly population: a community-based prospective cohort study. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 May;16:471-481. doi: 10.2147/TCRM.S239496
7. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The Contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb;20(4):867. doi: 10.3390/ijms20040867
8. Kang SC, Sohn EH, Lee SR. Hydrogen Sulfide as a potential Alternative for the Treatment of Myocardial Fibrosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Jan;2020:4105382. doi: 10.1155/2020/4105382
9. Naumov AV, Danilchik IV, Sarana IuV. Three pathways for homocysteine remethylation. *Zhurn GrGMU*. 2016;(2):27-32. (In Russ.)
10. Yang Q, He GW. Imbalance of homocysteine and H₂S: significance, mechanisms, and therapeutic promise in vascular injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 May;2019:1-11. doi: 10.1155/2019/7629673
11. Borisenok OA, Bushma MI, Basalai ON, Radkovets AIu. The biological role of glutathione. *Med Novosti*. 2019;(7):3-8. (In Russ.)
12. Naumov AV, Doroshenko EM. Determination of homocysteine by HPLC with precolumn derivatization in microvolumes of biological fluids. V: Egorov VV, Gulevich AL, Nazarov VA, otv za vyp. *Analitika RB – 2010: sb tez dokl Resp nauch konf po analit khimii s mezhdunar uchastiem «Analitika RB – 2010», Minsk, Belarus', 14–15 maia 2010 g.* Minsk, RB; 2010. P. 138. (In Russ.)
13. Kolbasova EA, Kiseleva NI, Arestova IM. Comparative clinical and hormonal characteristics of the health status and quality of life of women with surgical and natural menopause. *Vestn VGMU*. 2014;13(2):78-86. (In Russ.)
14. Perticone M, Maio R, Caroleo B, Sciacqua A, Suraci E, Gigliotti S, et al. Serum γ -glutamyltransferase concentration predicts endothelial dysfunction in naive hypertensive patients. *Biomedicine*. 2020 Jul;8(7):207. doi: 10.3390/biomedicine8070207
15. Lee DH, Jacobs DR. Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein. *Atherosclerosis*. 2005 Feb;178(2):327-30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.027
16. Behr GA, Carlos CE, Fonseca Moreira J-C. Increased blood oxidative stress in experimental menopause rat model: the effects of vitamin A low-dose supplementation upon antioxidant status in bilateral ovariectomized rats. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012 Apr;26(2):235-49. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00923.x
17. Drogan D, Weikert C, Dierkes J, Klipstein-Grobusch K, Buijsse B, Möhlig M, et al. Plasma gamma-glutamyltransferase, cysteinyl-glycine, and oxidized low-density lipoprotein: a pathway associated with myocardial infarction risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Oct;30(10):2053-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.209346

Submitted 30.11.2020

Accepted 15.02.2021

Сведения об авторах:

Колбасова Е.А. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Киселева Н.И. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Наумов А.В. – к.м.н., доцент кафедры биологической химии, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Kolbasova E.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kiseleva N.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Naumov A.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Biological Chemistry, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии. E-mail: lankolb@rambler.ru – Колбасова Елена Анатольевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Obstetrics and Gynecology. E-mail: lankolb@rambler.ru – Elena A. Kolbasova.