

## ФЕРМЕНТАТИВНОЕ ЗВЕНО ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ЖЕНЩИН РУССКОЙ И БУРЯТСКОЙ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ МЕНОПАУЗЫ

© 2022 г. Н. В. Семёнова<sup>1,\*</sup>, А. С. Бричагина<sup>1</sup>, И. М. Мадаева<sup>1</sup>, Л. И. Колесникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

\*e-mail: natkor\_84@mail.ru

Поступила в редакцию 08.02.2022 г.

После доработки 29.04.2022 г.

Принята к публикации 29.04.2022 г.

Целью исследования было оценить состояние ферментативного звена глутатионовой системы в крови у женщин русской и бурятской этнических групп в пери- и постменопаузе. В исследовании приняли участие 86 женщин европеоидной (этническая группа – русские,  $n = 52$ ) и монголоидной (этническая группа – буряты,  $n = 34$ ) рас в возрасте от 45 до 60 лет, имеющих пери- и постменопаузальный статус. Основанием исключения из исследования являлось применение заместительной гормонотерапии и препаратов антиоксидантного ряда, заболевания эндокринного генеза, обострение хронических заболеваний, преждевременная ранняя менопауза, а также хирургическая менопауза. Концентрацию глутатион S-трансферазы  $\pi$  и активность глутатионредуктазы определяли в сыворотке крови, а активность глутатионпероксидазы – в лизате эритроцитов. Выявлена более высокая активность глутатион S-трансферазы  $\pi$  как в перименопаузальном, так и в постменопаузальном периоде у женщин бурятской этнической группы по сравнению с представительницами русского этноса (2617.47 [2249.89; 3270.49] нг/мл и 2025.73 [1457.93; 2818.66] нг/мл соответственно в перименопаузе ( $p = 0.034$ ) и 2815.92 [2235.68; 3065.02] нг/мл и 1931.75 [1468,17; 2932,54] нг/мл соответственно в постменопаузе ( $p = 0.032$ ). Между фазами менопаузы выявлена более высокая активность глутатионредуктазы у женщин русской этнической группы в постменопаузе по сравнению с перименопаузой (83.9 [74.6; 90.7] Е/л и 75.5 [67.5; 80.2] Е/л соответственно ( $p = 0.035$ )). Таким образом, ферментативное звено глутатионовой системы у менопаузальных женщин имеет этноспецифичность в отношении глутатион S-трансферазы  $\pi$  и глутатионредуктазы.

**Ключевые слова:** глутатионредуктаза, глутатион S-трансфераза  $\pi$ , глутатионпероксидаза, менопауза, этнос

**DOI:** 10.31857/S004445292204009X

Начало возрастных нейроэндокринных изменений у женщин, в частности эстрогендефицит, свидетельствует о наступлении в организме менопаузального периода. Наступившая после 45 лет менопауза является возрастной физиологической и состоит из перименопаузы и постменопаузы [1]. Именно возрастной дефицит половых стероидов рассматривают в качестве одной из основных причин развития метаболических нарушений, включая развитие окислительного стресса, в данном периоде жизни [2, 3].

Большую роль в развитии дисбаланса между прооксидантами и антиоксидантами играют нарушения в работе глутатионовой системы. Глутатион является одним из наиболее важных гидрофильных антиоксидантов, чье действие реализуется как за счет участия в работе ферментативного звена, так и путем прямого взаимодействия со свободными радикалами. К настоящему времени показано,

что изменения клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза глутатиона в сторону повышенного образования его окисленной формы в течение нескольких минут после воздействия оксиданта предшествуют индуцированной оксидантом активации митохондриальной апоптотической передачи сигналов в различных типах клеток. Более того, обнаружено, что последующее восстановление окислительно-восстановительного статуса глутатиона в клетках не спасает их от исхода апоптоза [4]. Катализатором реакций конъюгации глутатиона с неполярными субстратами является фермент глутатион S-трансфераза, который состоит из трех суперсемейств: цитоплазматических, митохондриальных и микросомальных. Наиболее тесно связанными с развитием заболеваний человека являются цитоплазматические глутатион S-трансферазы, объединяющие разные классы в зависимости от их структуры, из которых наиболее часто изуча-

ют класс  $\pi$  [5, 6]. Образованная в результате реакции глутатиона с электрофилами окисленная его форма восстанавливается под действием глутатионредуктазы и системы тиоредоксина [7]. Таким образом, какое-либо нарушение работы ферментативного звена способствует изменению соотношения восстановленной и окисленной форм глутатиона, способствуя развитию в организме окислительного стресса.

К настоящему времени появляется все больше данных, свидетельствующих об этноспецифичности процессов свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантной системы как у здоровых людей [8, 9], так и при различных патологических состояниях [10–12]. Кроме того, более раннее исследование с участием женщин русской и бурятской этнических групп в период менопаузы показало различия по параметрам процессов липопероксидации и некоторым показателям антиоксидантной системы, включая глутатион в восстановленной и окисленной форме [13], хотя различий по уровням общего холестерина и его фракций выявлено не было [14]. Встречаются исследования по изучению активности того или иного глутатионзависимого фермента при старении репродуктивной системы у женщин [15–17], однако нет работ, в которых были бы представлены результаты всего спектра ферментативного звена глутатионовой системы в зависимости от фазы менопаузы и этнической принадлежности. Учитывая вышеизложенное, была определена цель данной работы: оценить состояние ферментативного звена глутатионовой системы в крови у женщин русской и бурятской этнических групп в пери- и постменопаузе.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняло участие 86 добровольцев – женщин европеоидной (этническая группа – русские,  $n = 52$ ) и монголоидной (этническая группа – буряты,  $n = 34$ ) рас в возрасте от 45 до 60 лет, имеющих менопаузальный статус. При формировании этнических групп учитывался генеалогический анамнез (представители, имеющие в двух поколениях родителей одной этнической группы) и самоидентификации с учетом элементов фенотипа. Исследование проведено на базе ФГБНУ “Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека” (г. Иркутск) в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., последний пересмотр Форталеза, Бразилия, 2013 г.). Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (№ 8 от 15.12.2016 г.). Каждая женщина подписала информированное согласие на участие в исследовании.

Основанием исключения женщин из исследования явились применение заместительной гормонотерапии, применение препаратов антиоксидантного ряда, заболевания эндокринного генеза, обострение хронических заболеваний, преждевременная ранняя менопауза, хирургическая менопауза. После клинко-анамнестического обследования женщины были разделены на группы: перименопауза и постменопауза. Отнесение женщин в одну из групп климактерического периода осуществлялось согласно клиническим рекомендациям [18]. Таким образом, было сформировано 4 группы испытуемых:

– перименопауза, русская этническая группа ( $n = 21$ , средний возраст –  $48 \pm 2.81$  лет, индекс массы тела (ИМТ) –  $27.2 \pm 4.55$  кг/м<sup>2</sup>);

– постменопауза, русская этническая группа ( $n = 31$ , средний возраст –  $55 \pm 4.13$  лет, ИМТ –  $27.6 \pm 4.81$  кг/м<sup>2</sup>);

– перименопауза, бурятская этническая группа ( $n = 18$ , средний возраст –  $49 \pm 2.37$  лет, ИМТ –  $27.8 \pm 6.14$  кг/м<sup>2</sup>);

– постменопауза, бурятская этническая группа ( $n = 16$ , средний возраст –  $55 \pm 4.98$  лет, ИМТ –  $27.4 \pm 3.49$  кг/м<sup>2</sup>).

Для проведения исследований по оценке ферментативного звена системы глутатиона была использована венозная кровь, забор которой проводили с 8.00 до 9.00 ч натощак в соответствии с общепринятыми требованиями в две пробирки (с ЭДТА-К3 для получения лизата эритроцитов и clot-активатором для получения сыворотки). Кровь центрифугировали 10 мин при 1500 g, сыворотку отбирали в эппендорф и замораживали. Эритроциты трижды промывали 0.9%-ным раствором NaCl, центрифугируя после каждой отмычки в течение 5 мин при 1500 g. После этого эритроциты ресуспендировали в би distilled water в соотношении 1:2, выдерживали 10 мин при  $+2 - +8^\circ\text{C}$ , после чего центрифугировали в течение 5 мин при 1500 g, удаляли струму, готовый лизат в объеме 100 мкл смешивали с 1.9 мл 0.9%-ного раствора NaCl и замораживали. Сыворотку крови для определения активности глутатионредуктазы, концентрации глутатион S-трансферазы  $\pi$  и гемолизат для определения активности глутатионпероксидазы хранили при  $-40^\circ\text{C}$  до проведения исследования.

Активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы определяли с использованием коммерческих наборов “Randox” (Великобритания) на автоматическом фотометре “BTS-330” (Польша). Глутатионредуктаза катализирует восстановление окисленного глутатиона в присутствии NADPH, который окисляется в NADP<sup>+</sup>. Глутатионпероксидаза с помощью гидроперекиси кумина катализирует окисление глутатиона, который сразу же восстанавливается с соответствующим окислением

**Таблица 1.** Активность глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и концентрация глутатион S-трансферазы  $\pi$  в крови женщин исследуемых групп

Показатель	Русская этническая группа		Бурятская этническая группа		<i>p</i>
	Перименопауза, <i>n</i> = 21	Постменопауза, <i>n</i> = 31	Перименопауза, <i>n</i> = 18	Постменопауза, <i>n</i> = 16	
	1	2	3	4	
Глутатионредуктаза, Е/л	75.5 [67.5; 80.2]	83.9 [74.6; 90.7]	74.7 [67.15; 88.7]	78.05 [71.8; 86.6]	0.174 <sup>1</sup> (1)–(2) 0.035 <sup>2</sup>
Глутатион S-трансфераза $\pi$ , нг/мл	2025.73 [1457.93; 2818.66]	1931.75 [1468.17; 2932.54]	2617.47 [2249.89; 3270.49]	2815.92 [2235.68; 3065.02]	0.024 <sup>1</sup> (1)–(2) 0.762 <sup>2</sup> (3)–(4) 0.983 <sup>2</sup> (1)–(3) 0.034 <sup>2</sup> (2)–(4) 0.032 <sup>2</sup>
Глутатионпероксидаза, Е/л	2075 [1890; 2368]	2014 [1800.10; 2526]	1952.5 [1692; 2367]	1834 [1569; 2209]	0.387 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Критерий Краскела–Уоллиса (ANOVA by Ranks).

<sup>2</sup> Критерий Манна–Уитни (U-Test).

NADPH в NADP<sup>+</sup> в присутствии глутатионредуктазы и NADPH. Расчет результатов осуществляли согласно рекомендациям производителя. За единицу активности ферментов принимали то количество фермента, которое катализирует превращение 1.0 мкмоль субстрата в мин при 37°C. Изменения поглощения измеряли при  $\lambda = 340$  нм для глутатионредуктазы с интервалом в 1 мин в течение 5 мин, для глутатионпероксидазы с интервалом в 1 мин в течение 3 мин. Активность ферментов выражали в условных единицах на 1 л сыворотки (для глутатионредуктазы) или гемолизата (для глутатионпероксидазы) (Е/л). Концентрацию глутатион S-трансферазы  $\pi$  (нг/мл сыворотки) определяли иммуноферментным анализом с использованием наборов “ImmunDiagnostik” (Германия) на анализаторе “BioTek EL × 808” (США) при  $\lambda = 450$  нм.

Полученные данные обрабатывали в программе STATISTICA 10. Близость к нормальному закону распределения количественных признаков оценивалась визуально-графическим методом, а также критериями Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Данные по возрасту, весу, росту и индексу массы тела имели распределение, близкое к нормальному, в связи с чем представлены в виде среднего арифметического  $\pm$  стандартное отклонение ( $m \pm \sigma$ ). Показатели ферментативного звена глутатионовой системы имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем, представлены в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (*Q1*; *Q3*). Анализ межгрупповых различий для независимых выборок проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса и медианного теста с последующими апостериорными сравнениями с использованием кри-

терия Манна–Уитни. Критический уровень значимости принимался за 5% (0.05).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке ферментативного звена системы глутатиона в исследуемых группах женщин выявлена более высокая концентрация глутатион S-трансферазы  $\pi$  как в перименопаузальном, так и в постменопаузальном периоде у женщин бурятской этнической группы по сравнению с представительницами русского этноса. Между фазами менопаузы выявлена более высокая активность глутатионредуктазы у женщин русской этнической группы в постменопаузе по сравнению с перименопаузой (табл. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Принимая во внимание полученные нами ранее результаты, свидетельствующие о более низких концентрациях восстановленного глутатиона в обеих менопаузальных фазах у женщин бурятского этноса по сравнению с представительницами русской этнической группы (в 1.33 раза в перименопаузе и в 1.2 раза в постменопаузе) [13], выявленное различие по количеству глутатион S-трансферазы  $\pi$  объяснимо, поскольку данный фермент осуществляет конъюгацию глутатиона в восстановленной форме с электрофилами. Однако не было выявлено межэтнических различий по уровню окисленного глутатиона у женщин, что может свидетельствовать об отсутствии различий в активности глутатионредуктазы, подтверждаемое результатами настоящего исследования. В то же время необходимо учитывать то, что активность глутати-

он S-трансферазы  $\pi$  определяется полиморфными вариантами гена *GSTP1*, следовательно, в зависимости от характеристик генома разные люди могут иметь устойчивость или повышенную чувствительность к действию повреждающих факторов [19]. Можно предположить, что выявленные межэтнические различия по уровню фермента определены на генетическом уровне. В то же время результаты исследований по изучению полиморфных вариантов *GSTP1* в различных популяциях демонстрируют неоднозначные результаты. Так, при анализе распространенности гаплотипов гена *GSTP1* не выявлено каких-либо различий между популяциями русских и поляков [20], а также между этническими группами Китая [21]. Другое исследование показало значимые различия по их распространенности между турками и популяциями из Африки, Америки и Восточной Азии [22].

Результаты сравнительного анализа частоты генотипов *GSTP1* у подростков русской и бурятской этнических групп продемонстрировали превалирование аллеля “дикого” типа *A*, кодирующего вариант глутатион-S-трансферазы  $\pi$  с высокой активностью в этногруппе бурят, в то время как аллель *B*, продуктом которого является вариант фермента с низкой активностью, напротив, чаще встречался в русской этнической группе. Более того, было показано, что суммарная частота встречаемости аллелей *B* и *C* гена *GSTP1*, кодирующих варианты фермента с низкой активностью, выше у подростков русской этногруппы [23], что согласуется с результатами другого исследования, результаты которого демонстрируют их широкое варьирование в разных популяциях мира (у монголоидов – 21%, у европеоидов – 33%, у негроидов – 42%) [24].

В то же время результаты исследований с участием, в том числе, здоровых африканцев не продемонстрировали снижения активности глутатион-S-трансферазы в плазме крови у испытуемых с полиморфизмом *Val105Val GSTP1* [25], хотя ранее другими исследователями были показаны сниженная ферментативная активность и сродство к электрофильным субстратам в тканях легких людей с данным полиморфным вариантом гена *GSTP1* [26]. Одной из причин результатов разнонаправленного характера может быть включение в исследуемые группы как мужчин, так и женщин, хотя уже показано влияние пола на метаболизм глутатиона и глутатионзависимые реакции [27, 28]. Другой причиной может быть отсутствие поправки на возраст, несмотря на то, что данный фактор является одним из ключевых, влияющих на экспрессию глутатион-S-трансферазы, что было продемонстрировано в экспериментальных исследованиях [28–30]. Согласно полученным нами результатам можно выдвинуть предположение о более раннем начале возрастного снижения экспрессии глутатион-S-трансферазы у женщин русской этнической груп-

пы по сравнению с представительницами бурятского этноса, что может быть связано с различиями гормонального статуса, поскольку роль гормонов в работе системы антиоксидантной защиты несомненна [31]. Согласно результатам проведенных ранее исследований по оценке нейроэндокринной системы у лиц женского пола русской и бурятской этнических групп второго периода зрелого возраста (средний возраст у русских 50.8 лет, у буряток – 45.1 год) выявлены более высокие уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и более низкое содержание тестостерона и эстрадиола у представительниц русской этнической группы [32]. Кроме того, у представительниц бурятского этноса в группе девушек-подростков повышен уровень активной свободной фракции трийодтиронина при более низких значениях тироксина, в группе репродуктивного возраста данная тенденция сохранена, а также отмечен более низкий уровень тиреотропного гормона [33]. К сожалению, в литературе нет аналогичных работ на выборке женщин данных этногрупп в зависимости от фазы менопаузы, а также в сравнении с репродуктивным периодом, что не позволяет оценить возрастные изменения нейроэндокринной системы в этническом аспекте интересующих нас групп. В то же время в экспериментальных работах было показано повышение активности глутатион-S-трансферазы при воздействии эстрадиолом [34, 35], а также непосредственное взаимодействие трийодтиронина и эстрадиола при регуляции экспрессии глутатион-S-трансферазы  $\alpha$  у самок мышей [36]. Основываясь на этих результатах, можно предположить, что более высокая концентрация глутатион-S-трансферазы  $\pi$  у женщин бурятского этноса может быть связана с более высоким у них уровнем эстрадиола.

Принимая во внимание возрастные изменения в системе нейроэндокринной регуляции [37], мы предполагали выявить разную активность ферментативного звена глутатионовой системы в зависимости от фазы менопаузы. Действительно, у женщин русской этнической группы выявлено повышение активности глутатионредуктазы в постменопаузе, что, вероятно, связано с увеличением окислительной нагрузки на женский организм, результатом чего является повышение уровня малонового диальдегида, продемонстрированное в ряде исследований [38, 39]. Возможно, у представительниц русского этноса в постменопаузе происходит активная конъюгация глутатиона с электрофилами, вследствие чего происходит его окисление и отмечается закономерное повышение активности глутатионредуктазы для поддержания оптимального уровня трипептида в восстановленной форме. В проведенном нами ранее исследовании мы выявили, что у женщин русского этноса в постменопаузе уровень активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, а также окисленного глутатиона ни-

же, чем в перименопаузальном периоде, а у представительниц бурятского этноса различий не было выявлено [13]. Учитывая предшествующие результаты, мы ожидали выявить у женщин русской этнической группы изменения по уровню глутатион S-трансферазы, поскольку реакция конъюгации-глутатиона с продуктами свободнорадикального окисления происходит с участием данного фермента, однако различий между фазами менопаузы мы не выявили. В недавнем экспериментальном исследовании был продемонстрирован физиологический характер изменения активности глутатионпероксидазы – фермента, восстанавливающего свободную перекись водорода до воды, а гидроперекиси до соответствующих им спиртов, прерывая цепочку перекиса липидов, тем самым не позволяя образовываться малоновому диальдегиду и 4-гидроксиноненалу, способных атаковать молекулы белков и нуклеиновых кислот: у крыс в молодом возрасте активность фермента высокая, во взрослом периоде значение практически не меняется и только при старении особей активность фермента снижается [40]. Можно предположить, что отсутствие различий в активности фермента в нашей работе связано с возрастом участниц исследования, который не превышает 60 лет.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об этноспецифичности работы ферментативного звена глутатионовой системы у женщин с менопаузальным статусом, что по анализу доступной литературы может быть связано с возможными различиями в работе системы нейроэндокринной регуляции в исследуемых этнических группах. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования с участием женщин репродуктивного и пожилого возраста, в том числе с одновременным определением параметров гормонального статуса.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (121022500180-6) с использованием оборудования ЦКП “Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья” ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Идея и планирование работы (Н.В.С., Л.И.К.), сбор данных (Н.В.С., И.М.М.), обработка данных (Н.В.С., А.С.Б.), написание и редактирование манускрипта

(Н.В.С., И.М.М.), окончательное утверждение манускрипта (Л.И.К.).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lumsden MA, Sassarini J* (2019) The evolution of the human menopause. *Climacteric* 22 (2): 111–116. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1547701>
2. *Cervellati C, Bergamini CM* (2016) Oxidative damage and the pathogenesis of menopause related disturbances and diseases. *Clin Chem Lab Med* 54 (5): 739–753. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0807>
3. *Taleb-Belkadi O, Chaib H, Zemour L, Azzedine F, Belkacem C, Khedidja M* (2016) Lipid profile, inflammation, and oxidative status in peri- and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 32 (12): 982–985. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1214257>
4. *Circu M, Aw TY* (2012) Glutathione and modulation of cell apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 1823 (10): 1767–1777. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.06.019>
5. *Wu B, Dong D* (2012) Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery. *Trends Pharmacol Sci* 33 (12): 656–668. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.09.007>
6. *Dong SC, Sha HH, Xu XY, Hu TM, Lou R, Li H, Wu JZ, Dan C, Feng J* (2018) Glutathione S-transferase  $\pi$ : potential role in antitumor therapy. *Drug Des Devel Ther* 12: 3535–3547. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S169833>
7. *Scire A, Cianfruglia L, Minnelli C, Bartolini D, Torquato P, Principato G, Galli F, Armeni T* (2019) Glutathione compartmentalization and its role in glutathionylation and other regulatory processes of cellular pathways. *Biofactors* 45 (2): 152–168. <https://doi.org/10.1002/biof.1476>
8. *Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Dolgikh MI, Astakhova TA, Semenova NV* (2014) Gender differences in parameters of lipid metabolism and of level of antioxidants in groups of juveniles – the Even and the Europeans. *J Evol Biochem Phys* 50 (1): 34–41. <https://doi.org/10.1134/S0022093014010058>
9. *Lammertyn L, Mels CM, Pieters M, Schutte AE, Schutte R* (2015) Ethnic-specific relationships between haemostatic and oxidative stress markers in black and white South Africans: The SABPA study. *Clin Exp Hypertension* 37 (6): 511–517. <https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1013123>
10. *Даренская МА, Колесникова ЛИ, Колесников СИ* (2020) Этнические аспекты метаболических реакций женщин при дисрегуляционной патологии. М Изд-во РАН: 186. [*Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI* (2020) Etnicheskie aspekty metabolicheskikh reakcij zhenshchin pri dizregulyacionnoj patologii. М Изд-во РАН: 186. (In Russ)].
11. *Mokhaneli MC, Fourie CM, Botha S, Mels CM* (2016) The association of oxidative stress with arterial compliance and vascular resistance in a bi-ethnic population: the SABPA study. *Free Rad Res* 50 (8): 920–928. <https://doi.org/10.1080/10715762.2016.1201816>
12. *Morris AA, Zhao L, Patel RS, Jones DP, Ahmed Y, Stoyanova N, Gibbons GH, Vaccarino V, Din-Dzietham R,*

- Quyuyumi AA* (2012) Differences in systemic oxidative stress based on race and the metabolic syndrome: the morehouse and emory team up to eliminate health disparities (META-health) study. *Metabolic syndrome and related disorders* 10 (4): 252–259.  
<https://doi.org/10.1089/met.2011.0117>
13. *Семенова НВ, Мадаева ИМ, Даренская МА, Колесникова ЛИ* (2019) Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин в менопаузе в зависимости от этнической принадлежности. *Экология человека* 6: 30–38. [*Semenova NV, Madaeva IM, Darenskaya MA, Kolesnikova LI* (2019) Lipid peroxidation and antioxidant defense system in menopausal women of different ethnic groups. *Human Ecol* 6: 30–38. (In Russ)]  
<https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-6-30-38>
  14. *Semenova NV, Madaeva IM, Darenskaya MA, Gavrilova OA, Zhambalova RM, Kolesnikova LI* (2018) Lipid profile in menopausal women of two ethnic groups. *Acta Biomed Scient* 3 (3): 93–98. (In Russ)].  
<https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.3.14>
  15. *Ogunro PS, Bolarinde AA, Owa OO, Salawu AA, Oshodi AA* (2014) Antioxidant status and reproductive hormones in women during reproductive, perimenopausal and postmenopausal phase of life. *Afr J Med Med Sci* 43 (1): 49–57.
  16. *Kliscic A, Kotur-Stevuljevic J, Kavarić N, Martinovic M, Matic M* (2018) The association between follicle stimulating hormone and glutathione peroxidase activity is dependent on abdominal obesity in postmenopausal women. *Eat Weight Disord* 23 (1): 133–141.  
<https://doi.org/10.1007/s40519-016-0325-1>
  17. *Ansar S, Alhefthi T, Aleem AM* (2015) Status of trace elements and antioxidants in premenopausal and postmenopausal phase of life: a comparative study. *Int J Clin Exp Med* 8 (10): 19486–19490.
  18. *Сухих ГТ, Сметник ВП, Юренева СВ, Ермакова ЕИ, Чернуха ГЕ, Якушевская ОВ* (2016) Менопауза и климатическое состояние у женщин. Клинические рекомендации. М. НМИЦ АГП им ВИ Кулакова: 38. [*Suhikh GT, Smetnik VP, Yureneva SV, Ermakova EI, Chernuha GE, Yakushevskaya OV* (2016) Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchin. *Klinicheskie rekomendacii*. М. NMIC AGP im VI Kulakova: 38. (In Russ)].
  19. *Deponte M* (2013) Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. *Biochim Biophys Acta* 1830 (5): 3217–3266.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.09.018>
  20. *Zarebska A, Jastrzebski Z, Ahmetov II, Zmijewski P, Cieszczyk P, Leonska-Duniec A, Sawczuk M, Leznicka K, Trybek G, Semenova EA, Maciejewska-Skrendo A* (2017) GSTP1 c.313A>G polymorphism in Russian and Polish athletes. *Physiol Genomics* 49 (3): 127–131.  
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00014.2016>
  21. *Qi G, Han C, Zhou Y, Wang X* (2022) Allele and genotype frequencies of CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, and GSTP1 gene polymorphisms among mainland Tibetan, Mongolian, Uyghur, and Han Chinese populations. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 49 (2): 219–227. Epub 2021 Nov 2.  
<https://doi.org/10.1111/1440-1681.13604>
  22. *Karaca S, Karaca M, Cesuroglu T, Erge S, Polimanti R* (2015) GSTM1, GSTP1, and GSTT1 genetic variability in Turkish and worldwide populations. *Am J Hum Biol* 27 (3): 310–316.  
<https://doi.org/10.1002/ajhb.22671>
  23. *Беляева ЕВ, Ершова ОА, Астахова ТА, Бугун ОВ* (2017) Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в этнических группах, проживающих на территории Восточной Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции* 21 (5): 576–580. [*Belyaeva EV, Ershova OA, Astakhova TA, Bugun OV* (2017) Polymorphism of glutathione-S-transferase genes in ethnic groups living in Eastern Siberia. *Vavilov J. Genetics Breeding* 21 (5): 576–580. (In Russ)].  
<https://doi.org/10.18699/VJ17.274>
  24. *Garte S, Gaspari L, Alexandrie AK, Ambrosone C, Autrup H, Autrup JL, Baranova H, Bathum L, Benhamou S, Boffetta P, Bouchardy C, Breskvar K, Brockmoller J, Cascorbi I, Clapper ML, Coutelle C, Daly A, Dell'Omo M, Dolzan V, Dresler CM, Fryer A, Haugen A, Hein DW, Hildesheim A, Hirvonen A, Hsieh LL, Ingelman-Sundberg M, Kalina I, Kang D, Kihara M, Kiyohara C, Kremers P, Lazarus P, Le Marchand L, Lechner MC, van Lieshout EM, London S, Manni JJ, Maugard CM, Morita S, Nazar-Stewart V, Noda K, Oda Y, Parl FF, Pastorelli R, Persson I, Peters WH, Rannug A, Rebbeck T, Risch A, Roelandt L, Romkes M, Ryberg D, Salagovic J, Schoket B, Seidegard J, Shields PG, Sim E, Sinnet D, Strange RC, Stücker I, Sugimura H, To-Figueras J, Vineis P, Yu MC, Taioli E* (2001) Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12 (10): 1239–1248.
  25. *Lakhdar R, Denden S, Mouhamed MH, Chalougoum A, Leban N, Knani J, Lefranc G, Miled A, Chibani JB, Khelil AH* (2011) Correlation of EPHX1, GSTP1, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms with antioxidant stress markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Lung Res* 37 (4): 195–204.  
<https://doi.org/10.3109/01902148.2010.535093>
  26. *Watson MA, Stewart RK, Smith GB, Massey TE, Bell DA* (1998) Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis* 19 (2): 275–280.  
<https://doi.org/10.1093/carcin/19.2.275>
  27. *Wang L, Ahn YJ, Asmis R* (2020) Sexual dimorphism in glutathione metabolism and glutathione-dependent responses. *Redox Biol* 31: 101410.  
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101410>
  28. *Fu ZD, Csanaky IL, Klaassen CD* (2021) Effects of aging on mRNA profiles for drug-metabolizing enzymes and transporters in livers of male and female mice. *Drug Metab Dispos* 40 (6): 1216–1225.  
<https://doi.org/10.1124/dmd.111.044461>
  29. *Lu H, Gunewardena S, Cui JY, Yoo B, Zhong X, Klaassen CD* (2013) RNA-sequencing quantification of hepatic ontogeny and tissue distribution of mRNAs of phase II enzymes in mice. *Drug Metab Dispos* 41 (4): 844–857.  
<https://doi.org/10.1124/dmd.112.050211>
  30. *Xu S, Hou D, Liu J, Ji L* (2018) Age-associated changes in GSH S-transferase gene/proteins in livers of rats. *Redox Rep* 23 (1): 213–218.  
<https://doi.org/10.1080/13510002.2018.1546985>
  31. *Mancini A, Festa R, Di Donna V, Leone E, Littarru GP, Silvestrini A, Meucci E, Pontecorvi A* (2010) Hormones and antioxidant systems: role of pituitary and pituitary-

- dependent axes. *J Endocrinol Invest* 33 (6): 422–433. <https://doi.org/10.1007/BF03346615>
32. Писарева ЛФ, Одинцова ИИ, Ананина ОА, Стуканов СЛ, Столярова ВА, Павленко ОА, Самойлова ЮГ, Олейник ОА (2011) Этнические особенности антропометрических показателей гормонального статуса женщин, проживающих в Сибирском регионе. *Сибирский медицинский журнал* 26 (4–2): 222–226. [Pisareva LF, Odintsova IN, Ananina OA, Stukanov SL, Stolyarova VA, Pavlenko OA, SamoiloVA YuG, Oleinik OA Ethnic features of anthropometrical indicators of the hormonal status of women living in siberian region. *Sibirskij Med Zhurn* 26 (4–2): 222–226. (In Russ)].
  33. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Sholokhov LF, Semenova NV, Osipova EV, Kolesnikov SI (2016) Indicators of pituitary-thyroid system and lipid metabolism in female representatives of the Buryat ethnos and Europeoids. *J Evol Biochem Phys* 52 (4): 299–304. <https://doi.org/10.1134/S0022093016040049>
  34. Sanchez RI, Mesia-Vela S, Kauffman FC (2003) Induction of NAD(P)H quinone oxidoreductase and glutathione S-transferase activities in livers of female August-Copenhagen Irish rats treated chronically with estradiol: comparison with the Sprague-Dawley rat. *J Steroid Biochem Mol Biol* 87 (2–3): 199–206. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2003.08.007>
  35. Pérez-Torres I, Guarner-Lans V, Zúñiga-Muñoz A, Velázquez Espejel R, Cabrera-Orefice A, Uribe-Carvajal S, Pavón N (2016) Effect of cross-sex hormonal replacement on antioxidant enzymes in rat retroperitoneal fat adipocytes. *Oxid Med Cell Longev* 2016: 1527873. <https://doi.org/10.1155/2016/1527873>
  36. Faustino LC, Almeida NA, Pereira GF, Ramos RG, Soares RM, Morales MM, Pazos-Moura CC, Ortiga-Carvalho TM (2012) Thyroid hormone and estradiol have overlapping effects on kidney glutathione S-transferase- $\alpha$  gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303 (6): E787–797. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00223.2012>
  37. van den Beld AW, Kaufman JM, Zillikens MC, Lamberts SWJ, Egan JM, van der Lely AJ. (2018) The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6 (8): 647–658. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30026-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30026-3)
  38. Cakir T, Goktas B, Mutlu MF, Mutlu I, Bilgihan A, Erdem M, Erdem A (2016) Advanced oxidation protein products and malondialdehyde – the new biological markers of oxidative stress – are elevated in postmenopausal women. *Ginekol Pol* 87 (5): 321–325. <https://doi.org/10.5603/GP.2016.0001>
  39. Zovari F, Parsian H, Bijani A, Moslemnezhad A, Shirzad A (2020) Evaluation of Salivary and Serum Total Antioxidant Capacity and Lipid Peroxidation in Postmenopausal Women. *Int J Dent*: 8860467. <https://doi.org/10.1155/2020/8860467>
  40. Разыграев АВ, Петросян МА, Тумасова ЖН, Таборская КИ, Полянских ЛС, Базиян ЕВ, Балашова НН (2019) Изменение активности глутатионпероксидазы в плазме и сыворотке крови крыс при постнатальном развитии и старении. *Успехи геронтологии* 32 (1–2): 38–44. [Razygraev AV, Petrosyan MA, Tumasova ZhN, Taborskaya KI, Polyanskikh LS, Baziiian EV, Balashova NN. (2019) Activity of glutathione peroxidase in rat blood plasma and serum: postnatal and aging-associated alterations. *Advances Gerontology* 32 (1–2): 38–44. (In Russ)].

## Enzymatic Component of the Glutathione System in Russian and Buryat Women Depends on the Menopausal Phase

N. V. Semenova<sup>a, #</sup>, A. S. Brichagina<sup>a</sup>, I. M. Madaeva<sup>a</sup>, and L. I. Kolesnikova<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia*

<sup>#</sup> *e-mail: natkor\_84@mail.ru*

The study aimed to evaluate the state of the enzymatic component of the glutathione system in peri- and postmenopausal women of the Russian and Buryat ethnic groups. The study involved 86 female volunteers of Caucasian (ethnic group Russians,  $n = 52$ ) and Mongoloid (ethnic group Buryats,  $n = 34$ ) races aged from 45 to 60 years, with a peri- or postmenopausal status. The exclusion criteria were the use of hormone replacement therapy and antioxidant drugs, diseases of endocrine genesis, exacerbation of chronic diseases, premature early menopause, and surgical menopause. Glutathione S-transferase  $\pi$  concentration and glutathione reductase activity were assayed in blood serum, while glutathione peroxidase activity was assayed in erythrocytes lysate. A higher glutathione S-transferase  $\pi$  activity was revealed both in the peri- and postmenopausal Buryat women compared to the Russian ethnic group: 2617.47 [2249.89; 3270.49] ng/mL vs. 2025.73 [1457.93; 2818.66] ng/mL, respectively, in perimenopause ( $p = 0.034$ ) and 2815.92 [2235.68; 3065.02] ng/mL vs. 1931.75 [1468.17; 2932.54] ng/mL, respectively, in postmenopause ( $p = 0.032$ ). Between the menopausal phases, A higher glutathione reductase activity was found in postmenopausal vs. perimenopausal Russian women: 83.9 [74.6; 90.7] U/L vs. 75.5 [67.5; 80.2] U/L, respectively ( $p = 0.035$ ). Thus, the enzymatic component of the glutathione system in menopausal women reveals ethnospecificity toward glutathione S-transferase  $\pi$  and glutathione reductase.

*Keywords:* glutathione reductase, glutathione S-transferase  $\pi$ , glutathione peroxidase, menopause, ethnos