

Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова, Е.И. Солодова, Л.А. Гребёнкина, М.А. Даренская

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

## Оценка системы «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» у женщин с нарушениями сна в перименопаузальном периоде

**Цель исследования:** изучить процессы липопероксидации и произвести оценку системы антиоксидантной защиты с определением коэффициента окислительного стресса (КОС) у женщин с нарушениями сна в перименопаузе. **Методы:** обследовано 45 женщин (средний возраст  $49,1 \pm 0,32$  лет) перименопаузального периода с нарушениями сна ( $n = 26$ ) и без нарушений ( $n = 19$ ). Оценку нарушений сна проводили с помощью опросника Стэнфордского центра изучения сна, теста для оценки субъективной тяжести инсомнии, анкеты для количественной оценки риска наличия синдрома обструктивного апноэ сна, шкалы количественной оценки степени дневной сонливости Эпворта. В работе использованы спектрофотометрические методы исследования системы «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» (ПОЛ—АОЗ). Межгрупповые различия оценены непараметрическим критерием. **Результаты:** у женщин в перименопаузе нарушения сна чаще представлены трудностями засыпания (93,3%) и утренних пробуждений (78,8%). Жалобы на храп имели место у 33,3% женщин. Индекс тяжести инсомнии составил  $21,3 \pm 0,54$ , суммарный балл по шкале Эпворта —  $12,2 \pm 0,42$ . При этом у данных пациенток выше содержание промежуточных продуктов ПОЛ (кетодиенов и сопряженных триенов) в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), и в 2 раза повышен КОС. **Заключение:** полученные результаты свидетельствуют о развитии окислительного стресса у пациенток с нарушениями сна в перименопаузе, что может служить патогенетическим обоснованием для включения в комплексную терапию данных пациенток препаратов, ингибирующих активацию процессов липопероксидации. **Ключевые слова:** нарушения сна, перименопауза, антиоксидантная защита, липопероксидация. (Вестник РАМН. 2014; 11–12: 11–16)

11

### Обоснование

В жизни каждой женщины наступает климактерический период, который рассматривают как переходный — от расцвета репродуктивной фазы к периоду угасания, а затем и прекращения менструальной и детородной функции. В течение этого длительного процесса происходит постепенное истощение фолликулярного аппарата яичников, снижение их функциональной активности, изменение гормональных взаимоотношений, развитие

гипоэстрогении, ановуляции, что в результате приводит к наступлению менопаузы. У 60–80% женщин имеет место климактерический синдром — симптомокомплекс, осложняющий физиологическое течение климактерия и включающий в себя вазомоторные и психоэмоциональные расстройства [1]. К одному из ведущих признаков нейровегетативных изменений у женщин во время и после наступления менопаузы относят нарушения сна (у 25–50%) менопаузы [2]. По данным некоторых исследователей, неполноценный сон может оказывать

L.I. Kolesnikova, I.M. Madaeva, N.V. Semenova, E.I. Solodova, L.A. Grebenkina, M.A. Darenskaya

Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

## Evaluation of Lipid Peroxidation — Antioxidant Protection in Perimenopausal Women with Sleep Disorders

**Objective:** Our aim was to assess lipid peroxidation — antioxidant protection with the definition of the oxidative stress coefficient in perimenopausal women with sleep disorders. **Methods:** 45 perimenopausal women (mean age  $49.1 \pm 0.32$ ) were examined: 26 patients with sleep disorders, 19 — without sleep disorders. Evaluation of sleep disorders was conducted using a questionnaire of Stanford Centre for the Study of Sleep, test for assessment subjective severity of insomnia, the questionnaire for the quantitative assessment of the risks of sleep apnea, the scale for quantifying the degree of daytime sleepiness Epworth. We used spectrophotometric methods for lipid peroxidation — antioxidant system investigation. Statistical analysis was performed by non-parametric tests. **Results:** In perimenopausal women sleep disorders often presents falling asleep difficulties (93.3%) and morning awakening difficulties (78.8%). Complaints of snoring detected in 33.3% of patients. Insomnia severity index was  $21.3 \pm 0.54$ , the total score on the Epworth scale —  $12.2 \pm 0.42$ . The study results showed increase of secondary products of lipid peroxidation (ketodienes and coupled trienes) levels by 2.2 times ( $p < 0.05$ ). Coefficient oxidative stress in women with sleep disorders is higher by 2 times than in group without sleep disorders. **Conclusion:** In perimenopausal women sleep disorders are associated with oxidative stress, which is pathogenic rationale for inclusion in the complex therapy of these patients drugs that inhibit of lipid peroxidation activation.

**Key words:** sleep disorders, perimenopause, antioxidant protection, lipid peroxidation.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 11–12: 11–16)

влияние на показатели системы «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» (ПОЛ — АОЗ) и приводить к развитию окислительного стресса [3–5]. Это, в свою очередь, представляет опасность для окружающих тканей и может играть важную роль в развитии и поддержании воспалительных и деструктивных процессов, усиливая тяжесть проявления климактерического синдрома [6]. В настоящее время помимо определения отдельных показателей процессов ПОЛ — АОЗ возможно использовать интегральные показатели окислительного стресса, которые обладают большей чувствительностью в оценке сбалансированности данных процессов. Это связано с тем, что сложность и многокомпонентность системы ПОЛ — АОЗ затрудняет количественную оценку окислительного стресса, что приводит к трудностям не только трактовки полученных результатов, но и проводимой антиоксидантной терапии, когда трудно предсказать биологический ответ и терапевтический эффект [5, 7]. В доступной литературе сведения об использовании таких показателей при оценке сбалансированности в системе ПОЛ — АОЗ у женщин с нарушениями сна в перименопаузальном периоде отсутствуют, в связи с чем целью настоящей работы было изучение процессов липопероксидации и оценка системы АОЗ с определением коэффициента окислительного стресса у данного контингента.

## Методы

### Дизайн исследования

В исследовании случай — контроль приняли участие женщины перименопаузального периода, которые по результатам анкетирования были разделены на 2 группы: основную (с нарушениями сна) и группу сравнения (без нарушений сна). Всем женщинам было проведено клинико-анамнестическое обследование (анкетирование, общеклиническое обследование), исследование системы ПОЛ — АОЗ.

### Критерии соответствия

Критериями включения женщин в группу перименопаузы были:

- возраст 45–55 лет;
- концентрация фолликулостимулирующего гормона >20 мЕд/мл;
- изменение ритма менструаций по типу олигоменореи или отсутствие менструальной функции в течение 12 мес;
- ультразвуковые параметры: несоответствие структуры и толщины эндометрия 1-й и 2-й фазе менструального цикла;
- истощение фолликулярного аппарата яичников.

Анкетирование женщин проводили с помощью специальных опросников с последующим подсчетом суммы полученных баллов: специализированного опросника сна, разработанного Стэнфордским центром изучения сна (США), теста для оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI), анкеты для количественной оценки риска наличия синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), шкалы количественной оценки степени дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS).

Дополнительными критериями для отбора женщин в основную группу были жалобы на нарушение сна в течение 6 мес, повторяющиеся не менее 4 ночей в нед и более в виде затрудненного засыпания (более 20 мин

от момента выключения света) и частых ночных пробуждений (не менее 2–3 эпизодов за ночь).

К критериям исключения пациенток из исследования относили:

- применение заместительной гормональной терапии;
- декомпенсированные психические, неврологические, сердечно-сосудистые, эндокринные заболевания;
- обострение хронических заболеваний;
- наличие хронических нарушений сна в анамнезе;
- применение гипнотиков в течение последних 2 нед;
- хирургическая менопауза;
- сменный график работы.

### Условия проведения

Пациентки были обследованы в сомнологическом центре, центре инновационной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (Иркутск, Российская Федерация). Проведение исследований системы ПОЛ — АОЗ осуществляли в лаборатории патофизиологии репродукции Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период 2012–2013 гг.

### Исходы исследования

Результаты исследования подтверждают гипотезу об ассоциации нарушений сна с развитием окислительного стресса.

### Методы регистрации исходов

В качестве материала для биохимических исследований использовали сыворотку крови и гемолизат. Спектрофотометрическими методами определяли содержание субстратов для процессов ПОЛ — соединений с изолированными двойными связями (усл. ед.) и продуктов процессов липопероксидации — диеновых конъюгатов (ДК, мкмоль/л), кетодиенов и сопряженных триенов (КД — СТ, усл. ед.) по методу И.А. Волчегорского и соавт. [8]. Содержание активных продуктов ПОЛ определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП) методом В.Б. Гаврилова с соавт. [9]. Антиоксидантный статус оценивали методом Г.И. Клебанова и соавт. по уровню общей антиокислительной активности сыворотки крови (АОА) [10]. Об активности системы АОЗ судили также по содержанию α-токоферола и ретинола, определенных методом Р.Ч. Черняускене и соавт. [11], восстановленного и окисленного глутатионов (GSH и GSSG) — методом Р.Ж. Нисин и Р. Hilf [12]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) устанавливали по динамике аутоокисления адреналина по методу Н.Р. Misra и I. Fridovich [13]. Измерения проводили на спектрофлуорофотометре SHIMADZU-1501 (Япония), состоящего из двух блоков: спектрофотометра UV-1650PC и спектрофлуориметра RF-1501. В качестве интегрального показателя для характеристики нарушений в системе ПОЛ — АОЗ применяли коэффициент окислительного стресса [7], который представляет собой отношение прооксидантного звена к антиоксидантному:

$$KOC = \frac{(Дв.св.i/Дв.св.n) \times (ДКи/ДКн) \times (КД-СТi/КД-СТn) \times (ТБК-АПi/ТБК-АПn)}{(СОДи/СОДn) \times (GSHi/GSHn) \times (ретинол i/ретинол n) \times (\alpha\text{-токоферол } i/\alpha\text{-токоферол } n)},$$

где Дв.св. — изолированные двойные связи, i — показатели обследуемого пациента, n — среднегрупповые показатели контрольной группы.

В норме КОС стремится к условной 1. Значение КОС >1 рассматривают как нарастание степени окислительного стресса. Чем больше величина КОС, тем более интенсивны процессы перекисидации липидов и менее эффективна система АОЗ у обследуемого пациента.

**Этическая экспертиза**

Обследование пациенток соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008). Все женщины подписали письменное информированное согласие.

**Статистический анализ**

Для статистического анализа полученных данных использовали статистический пакет STATISTICA v. 6.1 (Stat-Soft Inc, США). Поскольку распределение показателей в изучаемых группах не соответствовало нормальному, при анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости был принят за 5% (0,05). Данные представлены в виде среднего (M) ± стандартное отклонение (σ).

**Результаты**

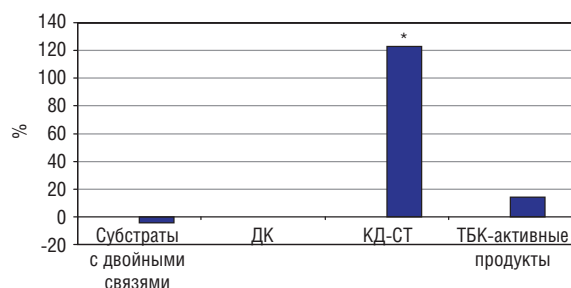
**Участники исследования**

Обследовано 45 женщин перименопаузального периода, средний возраст которых составил 49,2±0,29 лет. По результатам анкетирования было сформировано 2 группы пациенток: основная — женщины с нарушениями сна (n =26), средний возраст которых составил 48,85±0,55 лет, индекс массы тела — 27,09±1,56 кг/м<sup>2</sup>, и группа сравнения — женщины без нарушений сна (n =19) со средним возрастом 50,36±0,53 года и индексом массы тела 25,9±4,73 кг/м<sup>2</sup>.

**Основные результаты исследования**

При детальном анализе данных анкетирования женщин основной группы обнаружено, что 31 (93,3%) пациентка жаловалась на трудности засыпания (более 20 мин от момента выключения света), 26 (78,8%) — на трудности утренних пробуждений. Ночные пробуждения (2 и более раз за время ночного сна) отмечены у 14 (42,4%) женщин (табл.).

На основании результатов теста оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI)



**Рис. 1.** Относительные величины показателей процессов липопероксидации у женщин с нарушениями сна в перименопаузе. *Примечание.* 0% — группа сравнения; \* — достоверные различия с группой сравнения (p <0,05).

ДК — диеновые конъюгаты, КД-СТ — кетодиены и сопряженные триены, ТБК-активные продукты — активные продукты тиобарбитуровой кислоты.

**Таблица.** Структура жалоб на нарушения сна у женщин перименопаузального периода

| Жалобы                         | n (% встречаемости) |
|--------------------------------|---------------------|
| Трудности засыпания            | 31 (93,3)           |
| Частые ночные пробуждения      | 14 (42,4)           |
| Трудности утренних пробуждений | 26 (78,8)           |
| Храп с остановками дыхания     | 8 (33,3)            |
| Повышенная дневная сонливость  | 8 (33,3)            |

было определено среднее значение ISI. Так, в основной группе значение данного индекса составило 21,3±0,54 (норма — от 0 до 7), что соответствовало выраженным нарушениям сна.

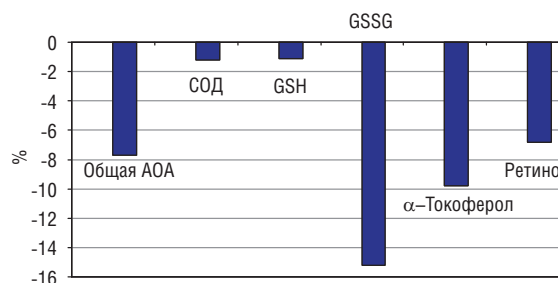
Более того, 8 (33,3%) женщин основной группы предъявляли жалобы на храп и остановки дыхания во время сна — апноэ (со слов окружающих), т.е. набирали 4 балла и более по анкете для первичной диагностики СОАС, что свидетельствует о наличии этого синдрома у данных пациенток. При анализе данных анкетирования по шкале оценки дневной сонливости Эпворта выявлено, что суммарный балл у пациенток основной группы составил 12,2±0,42 против нормативных значений от 0 до 8 баллов.

При оценке тяжести климактерического синдрома у обследуемых женщин на основании модифицированного менопаузального индекса было выявлено, что легкая степень выраженности климактерических расстройств зафиксирована у 15 (57,7%) женщин основной группы и у 16 (84,2%) группы сравнения. Климактерический синдром средней степени тяжести диагностирован у 11 (42,3%) женщин основной группы и у 3 (15,8%) в группе сравнения.

Результаты исследования, характеризующие процессы липопероксидации и систему АОЗ у исследуемых пациенток, представлены на рис. 1, 2.

У женщин с нарушениями сна в перименопаузе в отличие от группы сравнения было установлено повышение содержания КД — СТ в 2,2 раза (p <0,05) (0,58±0,33 против 0,26±0,12 усл.ед., соответственно в группе сравнения), хотя уровень высокотоксичных ТБК-активных продуктов ПОЛ статистически не отличался от значений группы сравнения (1,30±0,48 против 1,14±0,52 ммоль/л, соответственно).

В отношении системы АОЗ отмечена тенденция к снижению содержания молекулярных антиоксидантов и уровня общей АОА сыворотки крови (см. рис. 2).



**Рис. 2.** Относительные величины показателей системы АОЗ у женщин с нарушениями сна в перименопаузе. *Примечание.* 0% — группа сравнения.

Общая АОА — общая антиокислительная активность крови, СОД — супероксиддисмутаза, GSH — восстановленный глутатион, α-Токоферол — окисленный глутатион.

При расчете КОС выявлено, что у женщин перименопаузального периода с нарушениями сна КОС равен 2,2, что свидетельствует о наличии у них начальных проявлений окислительного стресса. Следует отметить, что у 78% пациенток значения прооксидантного звена были  $>1$ , а значения системы АОЗ  $<1$ , что свидетельствует об активации прооксидантного и истощении антиоксидантного звена системы ПОЛ – АОЗ у пациенток с нарушениями сна.

### Обсуждение

В норме ПОЛ, хотя и с очень малой скоростью, непрерывно протекает в тканях живого организма с образованием активных продуктов, что приводит к радикальной полимеризации. Для контроля свободнорадикальных процессов и дальнейшего возможного повреждения клеточных структур существует многокомпонентная система АОЗ, которая позволяет поддерживать интенсивность свободнорадикальных процессов на оптимальном уровне. Соотношение активности окислительных процессов и антиоксидантной защиты не только отражает, но и во многом определяет интенсивность метаболизма, адаптационные возможности организма и риск формирования окислительного стресса [14].

В настоящее время менопаузу рассматривают как фактор риска развития окислительного стресса, что связывают с гипоэстрогенемией, являющейся одним из характерных эндокринных нарушений при развитии менопаузы и приводящей к атерогенным нарушениям в сыворотке крови и, как следствие, интенсификации процессов ПОЛ [15, 16]. В проведенных за последние годы исследованиях показано, что окислительный стресс обладает патогенетической значимостью в развитии нарушений и угасания репродуктивной функции женщины и более выражен у женщин в постменопаузе, чем в перименопаузальном периоде [17]. Активность свободнорадикального окисления липидов организма у женщин при дефиците половых стероидов в значительной степени зависит от варианта его развития. При физиологическом течении климакса, активность свободнорадикального окисления липидов находится в пределах возрастной нормы благодаря тому, что процессы ПОЛ и антиоксидантная обеспеченность организма уравновешены между собой. При патологическом течении климактерия имеет место значительная активация процессов липопероксидации, являющаяся результатом, с одной стороны, повышения истинного уровня продуктов ПОЛ, а с другой — снижения общей антиоксидантной активности.

Согласно теории E. Reimund (1994), во время сна происходит удаление свободных радикалов, аккумулирующихся в организме во время бодрствования. В связи с этим инсомния, являющаяся одним из наиболее распространенных нарушений, сопровождающих климактерий у женщин, приводит к накоплению свободных радикалов в организме [18]. Однако результаты экспериментальных работ, касающиеся изучения данных аспектов, весьма спорны [19, 20]. Данные, полученные в исследованиях M. Gulcs и соавт., демонстрируют, что у пациентов с инсомнией снижена активность глутатионпероксидазы и повышено содержание конечных продуктов ПОЛ [4]. Увеличение уровня ТБК-активных продуктов выявлено и у пациенток с инсомнией в постменопаузе [3]. Согласно нашим результатам, у женщин в перименопаузе с нарушениями сна отмечено повышение концентрации вторичных продуктов липопероксидации. Однако в системе АОЗ

достоверных отличий не обнаружено, но имела место тенденция к снижению содержания важных биоантиоксидантов:  $\alpha$ -токоферола и ретинола. На факт развития окислительного стресса у пациенток с нарушениями сна указывает интегральный показатель сбалансированности системы ПОЛ – АОЗ, по величине которого данное состояние можно трактовать как начальные проявления окислительного стресса. Наши результаты в определенной мере согласуются с данными B. Liang и соавт. (2013), в исследовании которых показано снижение общего антиоксидантного статуса и повышение оксидантного звена и коэффициента окислительного стресса. В отличие от нашей работы, в их исследуемые группы входили как женщины, так и мужчины. По мнению исследователей, роль в развитии окислительного стресса при инсомнии может играть снижение активности антиоксидантного фермента параоксаназы [21].

Развитие окислительного стресса у женщин с нарушениями сна в перименопаузе может быть связано и со снижением уровня мелатонина в их организме, который помимо многообразия биологических регуляторных эффектов обладает и антиоксидантной активностью. Помимо прямого действия на свободные радикалы мелатонин оказывает влияние на активацию ферментов системы АОЗ, таких как СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, а его недостаток в организме способствует развитию окислительного стресса [22]. К настоящему времени известно, что данный гормон — один из основных регуляторов циркадных биоритмов, и нарушение его секреции при наступлении и развитии менопаузы у женщин приводит к изменению метаболических процессов и формированию различных заболеваний, в т.ч. и нарушений сна [23–25]. Так, показано, что у женщин в климактерическом периоде при инсомнии происходит снижение содержания мелатонина в сыворотке крови [23]. По данным других авторов, сочетание климактерического синдрома с нарушениями сна протекает с повышением экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой у пациенток среднего возраста. У женщин пожилого возраста повышение уровня его экскреции связано с нарушениями сна и не зависит от наличия климактерического синдрома [25]. В наших предшествующих исследованиях показано изменение циркадной ритмики секреции мелатонина у женщин с нарушениями сна в перименопаузе, характеризующееся сдвигом пика секреции с ночного времени суток на ранние утренние часы. Кроме того, выявлено значительное снижение его содержания в слюнной жидкости у женщин с нарушениями сна [26].

Согласно данным литературы, окислительный стресс может иметь место и при СОАС. Гипоксия, возникающая при данном патологическом состоянии, как стрессор вызывает изменения свободнорадикального гомеостаза, проявляющиеся в виде дефицита активных форм кислорода и активации процессов ПОЛ [27]. Сочетание СОАС с инсомническими расстройствами отмечено у 33,3% женщин в нашем исследовании, что также может играть определенную роль в развитии окислительного стресса в основной группе пациенток.

Таким образом, окислительный стресс у женщин с нарушениями сна в перименопаузе может быть обусловлен недостаточностью различных звеньев системы АОЗ, а также возникающей при СОАС гипоксией. Факт развития окислительного стресса в данном исследовании согласуется с гипотезой E. Reimund о защитной функции сна от окислительных повреждений [18]. Принимая во внимание взаимосвязь инсомнии с нарушениями углеводного обмена [28], ожирением [29] и сердечно-сосудистыми заболе-

ваниями [30], в патогенезе которых имеет место окислительный стресс, изучение всех этапов многоступенчатого процесса ПОЛ при нарушениях сна требует пристального внимания исследователей для разработки рекомендаций профилактических и лечебных мероприятий с целью повышения качества жизни пациентов.

### Заключение

У женщин перименопаузального периода нарушения сна чаще представлены прес- и постсомническими расстройствами и связаны с развитием окислительного стресса, о чем свидетельствует величина интегрального показателя. Результаты данной работы подтверждают положение о том, что для полного представления о характере

процессов липопероксидации, а также при выборе тактики антиоксидантной коррекции необходимо комплексное обследование, включающее оценку всех продуктов ПОЛ и определение уровней компонентов, обеспечивающих защиту клеточных мембран, что имеет отражение в представленной формуле КОС. Полученные результаты могут служить патогенетическим обоснованием для включения в комплексную терапию женщин с нарушениями сна в данный период климактерия препаратов, ингибирующих активацию процессов липопероксидации.

### Конфликт интересов

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента РФ (НШ – 494.2012.7).

### ЛИТЕРАТУРА

- Schnatz P.F., Banever A.E., Greene J.F. Menopausal symptoms in clinical population: a pilot study. *Menopause*. 2005; 12 (5): 623–639.
- Eichling P.S., Sahni J. Menopause Related Sleep Disorders. *J. Clin. Sleep Med*. 2005; 1 (3): 291–300.
- Nachul D.E., Campos H., Brandao L.C., D'Almeida V., Grego V.H., Bittencourt L.R., Tufic S., Baracat E.C. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric*. 2006; 9: 312–319.
- Gulec M., Ozkol H., Selvi Y., Tuluce Y., Aydin A., Besiroglu L., Ozdemir P.G. Oxidative stress in patients with primary insomnia. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. 2012; 37 (2): 247–251.
- Kolesnikova L., Madaeva I., Semenova N., Vlasov B., Grebenkina L., Darenskaya M. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull. Exp. Biol. and Med*. 2013; 154 (6): 731–733.
- Подгорнова Н.А., Гречканев Г.О. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010; 2: 13–15.
- Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Олифиренко В.П., Осипова Е.В., Долгих М.И., Курашова Н.А., Даренская М.А. Программа для расчета коэффициента окислительного стресса на основе параметров системы перекисного окисления липидов антиоксидантной защиты в крови. Патент РФ № 2011617323 от 21.09.2011.
- Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии*. 1989; (1): 127–131.
- Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопросы медицинской химии*. 1987; 1: 118–122.
- Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. Оценка АОА плазмы крови с применением желточных липопротеидов. *Лабораторное дело*. 1988; 5: 59–60.
- Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови. *Лабораторное дело*. 1984; 6: 362–365.
- Hisin P.J., Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Analytical Biochemistry*. 1976; 74: 214–226.
- Misra H.P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem*. 1972; 247: 3170–3175.
- Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. *Новосибирск: АРТА*. 2008. 284 с.
- Sanchez-Rodriguez M.A., Zacañas-Flores M., Arronte-Rosales A., Correa-Muno E., Mendoza-Nunez V.M. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause*. 2012; 19 (3): 361–367.
- Mendoza C.C., Zamarripa C.A. Menopause induces oxidative stress. URL: <http://dx.doi.org/10.5772/52082> (available: 26.11.1014).
- Altindag O., Erel O., Soran N., Celic H., Selec S. Total oxidative/anti-oxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. *Rheumatol. Int*. 2008; 28: 317–321.
- Reimund E. The free radical flux theory of sleep. *Med. Hypotheses*. 1994; 43: 231–233.
- Ramanathan L., Hu S., Frautschy S.A., Siegel J.M. Short term total sleep deprivation in the rat increases antioxidant responses in multiple brain regions without impairing spontaneous alternation behavior. *Behav. Brain. Res*. 2010; 207 (2): 305–309.
- Alzoubi K.H., Khabour O.F., Salah H.A., Abu Rashid B.E. The combined effect of sleep deprivation and Western diet on spatial learning and memory: role of BDNF and oxidative stress. *J. Mol. Neurosci*. 2013; 50: 124–133.
- Liang B., Li Y.H., Kong H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2013; 17: 2517–2522.
- Tan D.X., Manchester L.C., Terron M.P., Flores L.J., Reiter R.J. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J. Pineal. Res*. 2007; 42: 28–42.
- Haimov N., Lavie P., Laudon M. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep*. 1995; 18 (7): 598–603.
- Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. *СПб*. 2008. 44 с.
- Антропова О.Е. Возрастные особенности секреции мелатонина у женщин с климактерическим синдромом. Автореф. дис... канд. мед. наук. *СПб*. 2008. 24 с.
- Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В., Сутурина Л.В., Бердина О.Н., Шолохов Л.Ф., Солодова Е.И. Патогенетическая роль мелатонина при нарушениях сна у женщин климактерического периода. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 157 (7): 117–119.
- Baysal E., Taysi S., Aksoy N., Uyar M., Celenk E., Karatas Z.A., Tarakcioglu M., Bilinc H., Mumbuc S., Kanlikama M. Serum paraoxonase, arylesterase activity and oxidative status in patients

- with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012; 16: 770–774.
28. Leibenluft E., Schmidt P.J., Turner E.H. et al. Effects of leuprolide-induced hypogonadism and testosterone replacement on sleep, melatonin, and prolactin secretion in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 3203–3207.
29. Janson C., Lindberg E., Gislason T. et al. Insomnia in men a 10 year prospective population based study. *Sleep.* 2001; 24 (4): 425–430.
30. Mallon L., Broman J.E., Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow up study of a middle aged Swedish population. *J. Intern. Med.* 2002; 21: 207–216.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Колесникова Любовь Ильинична**, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, директор НЦПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

**Мадаева Ирина Михайловна**, доктор медицинских наук, руководитель сомнологического центра НЦПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

**Семёнова Наталья Викторовна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции НЦПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: natkor\_84@mail.ru

**Солодова Елена Игоревна**, акушер-гинеколог клиники НЦПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

**Гребёнкина Людмила Анатольевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции НЦПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

**Даренская Марина Александровна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции НЦПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru