

Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода

Л.И. КОЛЕСНИКОВА, Н.В. СЕМЕНОВА, Е.И. СОЛОДОВА, И.М. МАДАЕВА

ФГБНУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у женщин с инсомнией в пери- и постменопаузе.

Материалы и методы. Обследовали 47 женщин в перименопаузе и 71 женщину в постменопаузе. Каждую группу разделили на 2 подгруппы: пациентки с инсомнией и контроль. В работе использованы спектрофотометрические методы исследования системы ПОЛ—АОЗ.

Результаты. Отмечено повышение в сыворотке крови уровня кетодиенов и сопряженных триенов и снижение уровня α -токоферола и ретинола в постменопаузе по сравнению с перименопаузой. При инсомнии показано повышение уровня кетодиенов и сопряженных триенов в перименопаузе; субстратов ПОЛ с сопряженными двойными связями, диеновых конъюгатов и ТБК-активных по тиобарбитуровой кислоте продуктов в постменопаузе. Значения показателей системы АОЗ не отличаются от контрольных. Интегральный показатель оценки окислительного стресса свидетельствует о дисбалансе в системе ПОЛ—АОЗ у женщин климактерического периода при инсомнией, наиболее выраженном в постменопаузе.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о развитии окислительного стресса у пациенток с инсомнией, наиболее выраженного в постменопаузе.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, инсомния, перименопауза, постменопауза.

Oxidative stress in women with insomnia in different stages of menopause

L.I. KOLESNIKOVA, N.V. SEMENOVA, E.I. SOLODOVA, I.M. MADAeva

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

Aim. To investigate of a lipid peroxidation (LPO) process and the antioxidant defense system (ADS) in peri- and postmenopausal women with insomnia.

Subjects and methods. 47 perimenopausal women and 71 postmenopausal ones were examined. Each group was divided into 2 subgroups: 1) individuals with insomnia and 2) controls. LPO-ADS spectrophotometric studies were used in the investigation.

Results. There was an increase in the serum levels of ketodienes and conjugated trienes and a decrease in those of α -tocopherol and retinol in postmenopause versus in perimenopause. In insomnia, there was a rise in the level of ketodienes and conjugated trienes in perimenopause; LPO substrates with conjugated double bonds, diene conjugates, and thiobarbituric acid-active products in postmenopause. The indicators of ADS do not differ from those in the controls. The integral indicator of oxidative stress assessment suggests that there is a LPO-ADS imbalance in the menopausal women with insomnia, which is most pronounced in postmenopause.

Conclusion. The findings suggest that the patients with insomnia develop oxidative stress that is more marked in postmenopause.

Keywords: lipid peroxidation, antioxidant defense, insomnia, perimenopause, postmenopause.

АД — артериальное давление
Двсв — двойные связи
ДК — диеновые конъюгаты
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИМТ — индекс массы тела
КД — кетодисны
КОС — коэффициент окислительного стресса
КС — климактерический синдром
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ММ — миома матки
ММИ — модифицированный менопаузальный индекс
ОП — остеопороз

ОС — окислительный стресс
СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне
СОД — супероксиддисмутаза
СТ — сопряженные триены
ТБК — тиобарбитуровая кислота
ТБК-АП — ТБК-активные продукты
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ESS — шкала оценки дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale)
GSH — восстановленный глутатион
GSSG — окисленный глутатион
ISI — индекс тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index)

Сведения об авторах:

Колесникова Любовь Ильинична — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, науч. рук. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Солодова Елена Игоревна — акушер-гинеколог клиники ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Мадаева Ирина Михайловна — д.м.н., рук. сомнологического центра ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Контактная информация:

Семенова Наталья Викторовна — к.б.н., с.н.с. лаб. патофизиологии; 664003 Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: +7(395)220-7636; e-mail: natkor_84@mail.ru

Почти $\frac{1}{3}$ жизни женщины проводят в состоянии возрастного эстрогенного дефицита, при котором в большинстве случаев имеется климактерический синдром (КС), включающий проблемы со сном [1], что может быть причиной развития в организме окислительного стресса (ОС) — одного из звеньев патогенеза многих патологических процессов [2–5]. Большинство работ о влиянии депривации сна на свободнорадикальные процессы являются экспериментальными [6, 7]. Основная часть исследований на человеке посвящена ассоциации ОС с синдромом обструктивного апноэ во сне [8] и совсем мало работ, касающихся влияния инсомнии на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [9–11]. К настоящему времени выявлена связь инсомнии не только с психическими заболеваниями [12], но и ожирением [13], сердечно-сосудистой патологией [14], сахарным диабетом [15], риск развития которых возрастает с наступлением менопаузы. В результате возникает сочетание нескольких патологий и как следствие утяжеление нарушений соматического здоровья женщины. В связи с изложенным изучение процессов ПОЛ при нарушениях сна представляется актуальным и нуждается в пристальном внимании исследователей для разработки рекомендаций профилактических и лечебных мероприятий с целью повышения качества жизни пациенток с КС.

Материалы и методы

Обследовали 47 женщин в перименопаузе и 71 женщину в постменопаузе. Критериями включения женщин в группу перименопаузы явились возраст 45–55 лет; уровень фолликулостимулирующего гормона ФСГ >20 мЕд/мл; изменение ритма менструаций по типу олигоменореи или отсутствие менструальной функции в течение 12 мес; ультразвуковые критерии (несоответствие структуры и толщины эндометрия, соответствующего 1-й и 2-й фазам менструального цикла, истощение фолликулярного аппарата яичников). Критериями включения женщин в группу постменопаузы явились возраст 56–60 лет; уровень ФСГ >20 мЕд/мл, индекс лютеинизирующий гормон (ЛГ)/ФСГ <1 ; отсутствие менструальной функции более 24 мес; ультразвуковые критерии (тонкий нефункциональный эндометрий, М-эхо 0,5 см или меньше, отсутствие фолликулярного аппарата яичников). Анкетирование женщин проведено с помощью специальных опросников: специализированный опросник сна (Стэнфордский центр изучения сна, США), тест для оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index — ISI), анкета для скрининга апноэ во время сна для количественной оценки риска наличия синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС), шкала оценки дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale — ESS) для количественной оценки степени дневной сонливости. Для количественной оценки выраженности КС использовали модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) Купермана (1959) в модификации Е.В. Уваровой (1983).

По результатам анкетирования группы разделили на основную (с нарушениями сна) и контрольную (без нарушений сна). В перименопаузе основную группу составили 28 женщин (средний возраст $50,21 \pm 3,25$ года, индекс массы тела — ИМТ $28,83 \pm 5,47$ кг/м²), контрольную — 19 (средний возраст $47,73 \pm 2,63$ года, ИМТ $25,99 \pm 4,05$ кг/м²); в постменопаузе — 45 (средний возраст $57,41 \pm 3,39$ года, ИМТ $29,02 \pm 4,52$ кг/м²) и 26 (средний возраст $56,32 \pm 3,68$ года, ИМТ $28,0 \pm 5,01$ кг/м²).

Дополнительными критериями отбора женщин в основную группу служили жалобы на нарушение сна в течение 6 мес и более, повторяющиеся не менее 4 ночей в неделю и более, в виде затрудненного засыпания (более 20 мин от момента выключения света) и частых ночных пробуждений (не менее 2–3 эпизодов за ночь). Критерии исключения пациенток в исследование: приме-

нение заместительной гормональной терапии; декомпенсированные психические, неврологические, сердечно-сосудистые заболевания; обострение хронических заболеваний; наличие хронических нарушений сна в анамнезе; применение гипнотиков в течение последних 2 нед; хирургическая менопауза; работа по сменам. Исследование выполнено с информированного согласия испытуемых и соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.).

Интенсивность ПОЛ и АОЗ оценивали по содержанию их отдельных компонентов в сыворотке крови и гемолизате. Спектрофотометрическими методами определяли содержание субстратов и продуктов ПОЛ — соединений с сопряженными двойными связями (Двсв), дисновых конъюгатов (ДК), кетодиснов и сопряженных триенов (КД и СТ). Содержание активных по тиобарбитуровой кислоте (ТБК) продуктов (ТБК-АП) ПОЛ определяли в реакции с ТБК флюорометрическим методом. Об активности системы АОЗ судили по содержанию α -токоферола и ретинола, восстановленного и окисленного глутатионов (GSH и GSSG). Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по динамике аутоокисления адреналина. Измерения проводили на спектрофлюорометре SHIMADZU RF-1501 (Япония).

Коэффициент окислительного стресса (КОС) рассчитывали по следующей формуле, где все показатели разделены на 2 группы — в одну вошли прооксиданты, а в другую — показатели, характеризующие систему АОЗ [16]:

$$\text{КОС} = \frac{\text{КОС} - (\text{ДВ.СВ.}_i / \text{ДВ.СВ.}_n) - (\text{ДК}_i / \text{ДК}_n) - (\text{КД-СТ}_i / \text{КД-СТ}_n) - (\text{ТБК-АП}_i / \text{ТБК-АП}_n)}{(\text{СОД}_i / \text{СОД}_n) - (\text{GSH}_i / \text{GSH}_n) - (\text{АТ}_i / \text{АТ}_n) - (\text{ЕТ}_i / \text{ЕТ}_n)}$$

где i — показатели обследуемого пациента; n — среднegrupповые показатели контрольной группы.

Значение КОС >1 рассматривается как нарастание степени ОС.

Полученные данные обрабатывали в программе Statistica 6.1 («Stat-Soft Inc», США). При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали параметрический критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна—Уитни. Критический уровень значимости принимали за 5% (0,05).

Результаты

При анализе медицинской документации изучен спектр соматических, в том числе гинекологических заболеваний у женщин обследованных групп (см. таблицу).

В группе женщин в перименопаузе наиболее часто выявляли ОП и ММ, а при инсомнии — заболевания ЖКТ, щитовидной железы.

У женщин в постменопаузе чаще встречались заболевания ЖКТ, ОП, заболевания щитовидной железы, ММ, при инсомнии — заболевания мочевыводящих путей.

Сравнение контрольных групп показало, что заболевания ЖКТ в постменопаузе встречаются значительно чаще, чем в перименопаузе ($p < 0,05$). Различия между основной и контрольной группами выявлены только в постменопаузе — у женщин с инсомнией ОП и ММ встречаются чаще, чем в контроле ($p > 0,05$).

При измерении артериального давления (АД) на приеме у врача у обследованных женщин получены следующие результаты: в 1-й группе АД составило $133 \pm 3,56 / 85 \pm 1,24$ мм рт.ст.; у женщин 2-й группы — $142 \pm 1,92 / 93 \pm 1,40$ мм рт.ст. ($p < 0,05$); в 3-й группе — $144 \pm 3,14 / 100 \pm 1,96$ мм рт.ст. и у пациенток 4-й группы средний уровень АД равен $148 \pm 3,25 / 98 \pm 3,20$ мм рт.ст. Выявлено достоверное повышение АД при измерении на приеме у врача у женщин в перименопаузе, имеющих проблемы со сном, по сравнению с группой женщин без нарушений сна. Тем временем у женщин в постменопаузе статистических различий не получено, но отмечалась выраженная тенденция к более высокому АД у пациенток с инсомнией.

Структура выявленной патологии у обследуемых женщин

Вид патологии	Перименопауза		Постменопауза		$p < 0,05$ (критерий χ^2)
	контроль ($n=19$)	инсомния ($n=28$)	контроль ($n=26$)	инсомния ($n=45$)	
	1	2	3	4	
Заболевания ЖКТ	1 (5,26%)	8 (28,6%)	11 (42,3%)	17 (37,8%)	p_{1-3}
Заболевания мочевыводящих путей	2 (10,5%)	3 (10,7%)	2 (7,69%)	13 (28,9%)	—
ОП	6 (31,6%)	16 (57,1%)	8 (30,8%)	36 (80%)	p_{3-4}
Артериальная гипертензия	—	6 (21,4%)	4 (15,4%)	10 (22,2%)	p_{1-3}
Ишемическая болезнь сердца	—	3 (10,7%)	1 (3,85%)	5 (11,1%)	—
Сахарный диабет 2-го типа	—	2 (7,14%)	1 (3,85%)	1 (2,22%)	—
Заболевания щитовидной железы	2 (10,5%)	11 (39,3%)	7 (26,9%)	13 (28,9%)	—
СПКЯ	—	1 (3,57%)	1 (3,85%)	—	—
ММ	6 (31,6%)	17 (60,7%)	8 (30,8%)	32 (71,1%)	p_{3-4}
Эндометриоз	2 (10,5%)	6 (21,4%)	2 (7,69%)	7 (15,6%)	—

Примечание. ОП — остеопороз; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ММ — миома матки.

При детальном анализе данных анкетирования пациенток с нарушениями сна в перименопаузе женщины чаще указывали жалобы на трудности засыпания и утренних пробуждений. В постменопаузе аналогичные жалобы встречались значительно реже, при этом чаще возникали жалобы на частые ночные пробуждения (рис. 1).

Учитывая данные по оценке субъективной тяжести инсомнии, определено среднее значение ISI. Так, в группе женщин в перименопаузе данный индекс составил $21,3 \pm 0,54$, а у женщин в постменопаузе — $24,8 \pm 0,31$ ($p > 0,05$), что в обоих случаях соответствует выраженным нарушениям сна. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, наблюдается тенденция роста данного индекса, и соответственно выраженности ИР по мере прогрессирования менопаузы.

По результатам нашего исследования, женщины в постменопаузе чаще предъявляли жалобы на храп и оста-

новки дыхания во время сна — апноэ (со слов окружающих) — 45,5% по сравнению с женщинами в перименопаузе — 33,3% ($p < 0,05$), т.е. набирали 4 балла и более по анкете для первичной диагностики СОАС.

При анализе данных анкетирования по шкале оценки дневной сонливости Epworth выявлено, что суммарная оценка у пациенток с ИР составила $24,8 \pm 0,31$ балла, а в группе женщин с инсомнией и храпом — $19,93 \pm 0,78$ балла, что в обоих случаях соответствует выраженным нарушениям сна.

При оценке тяжести КС у обследуемых женщин на основании ММИ выявлено, что женщины в перименопаузе как в контроле, так и в основной группе в большинстве случаев имеют легкую степень КС. В постменопаузе у женщин контрольной группы легкая и средняя степень КС отмечалась в равных долях, у женщин с нарушениями сна чаще диагностировали среднюю степень тяжести КС (рис. 2).

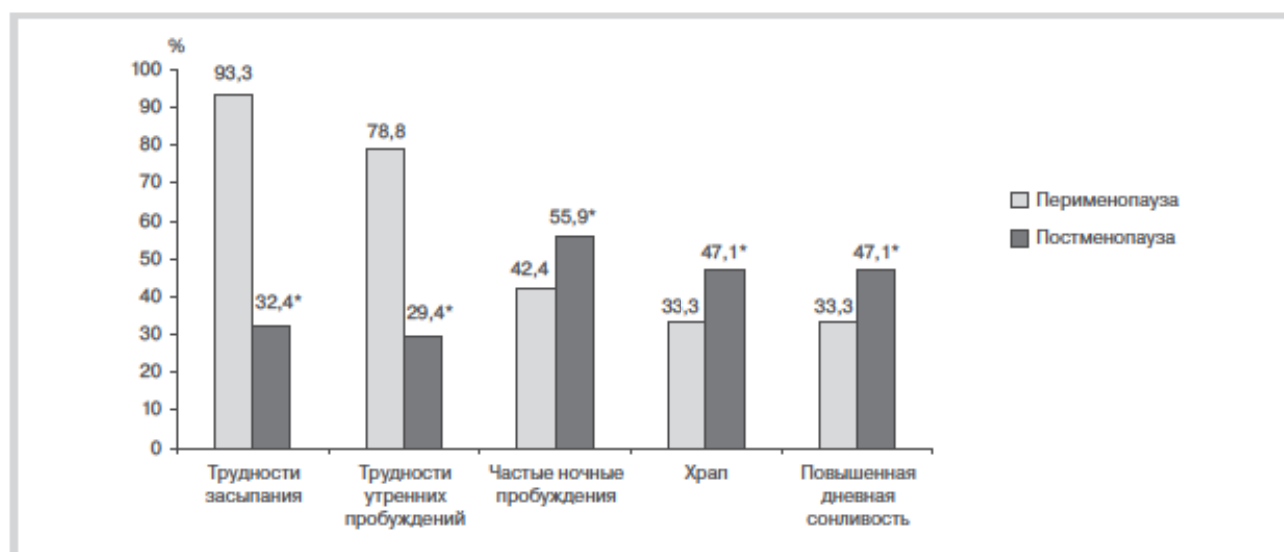


Рис. 1. Структура жалоб на нарушения сна у женщин климактерического периода.

Здесь и на рис. 2: * — достоверное межгрупповое различие ($p < 0,05$).

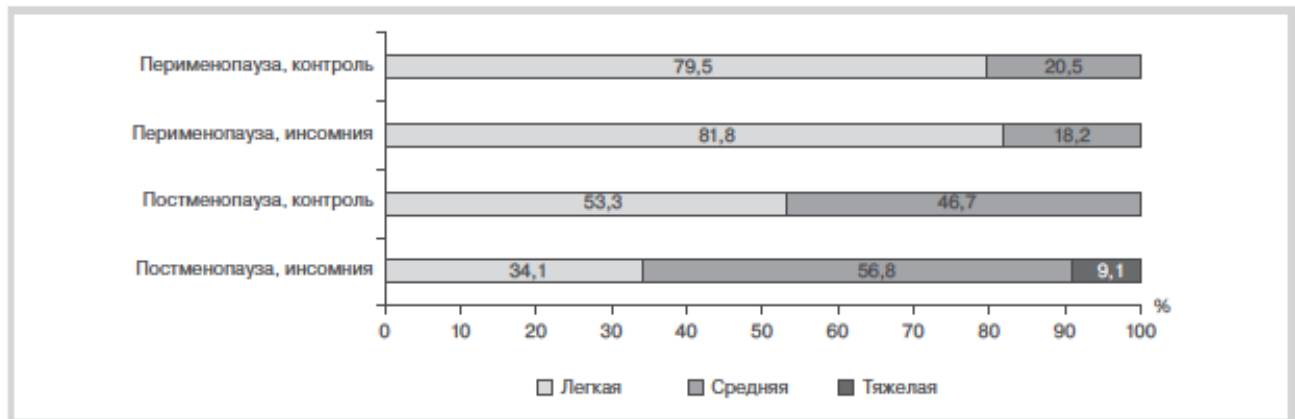


Рис. 2. Оценка тяжести КС на основании ММИ (Купермана—Уварова).

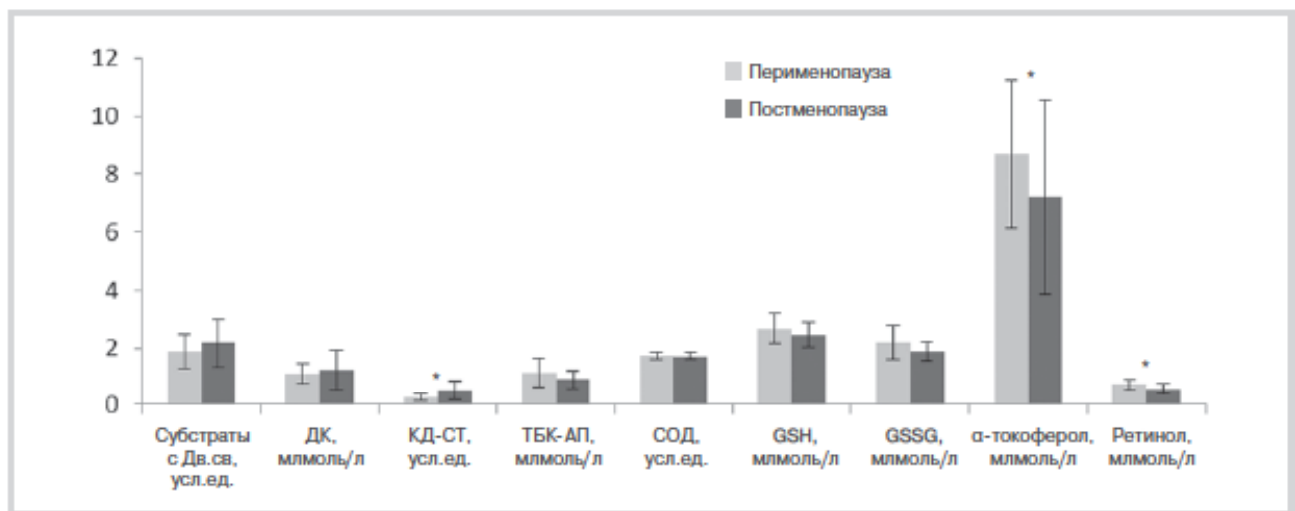


Рис. 3. Сравнительная оценка показателей системы ПОЛ—АОЗ в контрольных группах.

Результаты исследований, характеризующие процессы ПОЛ—АОЗ у женщин исследуемых групп, представлены на рис. 2—4.

При сравнении показателей системы ПОЛ—АОЗ в контрольных группах отмечено статистически значимое повышение уровня вторичных продуктов ПОЛ — КД-СТ в 2 раза ($p < 0,05$) и более низкое содержание α-токоферола и ретинола в 1,2 раза ($p < 0,05$) и 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно в группе женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в перименопаузе (см. рис. 3).

При рассмотрении процессов ПОЛ—АОЗ в каждой фазе климактерия у женщин с нарушениями сна в перименопаузе в отличие от контроля выявлено повышенное содержание КД-СТ в 2,3 раза ($p < 0,05$). В группе женщин с нарушениями сна в постменопаузе по сравнению с контрольной группой отмечено повышение субстратного обеспечения процессов ПОЛ в 1,2 раза ($p < 0,05$), первичных продуктов ПОЛ — ДК в 1,3 раза ($p < 0,05$) и высокотоксичных ТБК-АП в 1,2 раза ($p < 0,05$). При оценке показателей системы АОЗ отмечено, что данные значения как в перименопаузе, так и в постменопаузе находятся на контрольном уровне (см. рис. 4).

Значения КОС у женщин в исследуемых группах (в перименопаузе 2,2; в постменопаузе 4,1) указывают на большую интенсивность процессов ПОЛ и пониженную эффективность системы АОЗ, свидетельствующие о развитии ОС у женщин с инсомнией, наиболее выраженного в постменопаузе.

Обсуждение

В настоящее время менопауза рассматривается как фактор риска развития ОС, что связывают с гипострогенией, приводящей к атерогенным нарушениям в сыровотке крови, и как следствие этого интенсификации процессов ПОЛ [17]. Показано, что ОС обладает патогенетической значимостью в развитии нарушений и угасания репродуктивной функции женщины и более выражен у женщин в постменопаузе, чем в перименопаузе [18, 19]. При физиологическом течении климактерического периода активность ПОЛ находится в пределах возрастной нормы, благодаря тому, что процессы ПОЛ и система АОЗ уравновешены между собой. При патологическом течении климактерического периода наблюдается значитель-

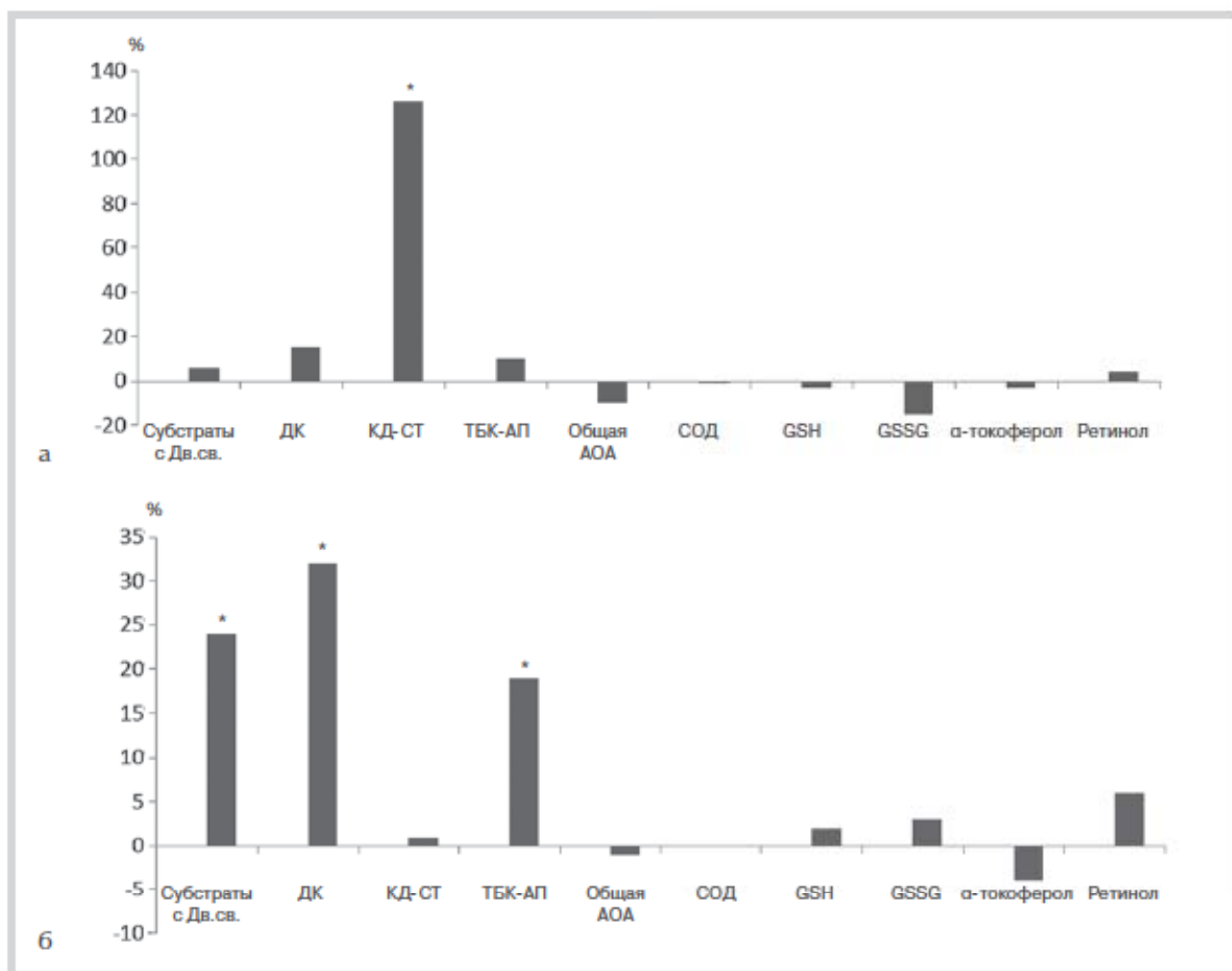


Рис. 4. Относительные величины изменения показателей системы ПОЛ—АОЗ у женщин с нарушениями сна в перименопаузе (а) и постменопаузе (б).

0 — контроль, * — достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).

ная активация процессов ПОЛ, являющаяся результатом, с одной стороны, повышения истинного уровня продуктов ПОЛ, а с другой — снижения общей антиоксидантной активности.

Согласно теории E. Reimund [20], свободные радикалы, накапливающиеся в организме во время бодрствования, инактивируются во время сна. В связи с этим инсомния, являющаяся одним из наиболее распространенных нарушений у женщин в климактерическом периоде, приводит к накоплению свободных радикалов в организме. Так, результаты исследований M. Gules и соавт. [9] показали, что у пациентов с инсомнией снижена активность глутатионпероксидазы и повышены уровни конечных продуктов ПОЛ. Увеличение уровня ТБК-АП у пациентов с инсомнией в постменопаузе показано и в работе D. Nashul и соавт. [10]. B. Liang и соавт. [11] в своем исследовании показали снижение общего антиоксидантного статуса и повышение активности оксидантного звена и коэффициента ОС, что по их предположению может быть связано со снижением активности антиоксидантного фермента параоксаназы. В отличие от данной работы их

исследованные группы не были разделены по гендерному признаку, хотя в литературе есть данные, свидетельствующие о гендерных различиях в процессах ПОЛ и активности системы АОЗ [21].

Развитие ОС у женщин с нарушениями сна может быть связано и со снижением уровня мелатонина в их организме, который не только дает многообразные биологические регуляторные эффекты, но и обладает антиоксидантной активностью. Помимо прямого действия на свободные радикалы, мелатонин играет важную роль в активации ферментов системы АОЗ, таких как СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, и его недостаток в организме играет важную роль в развитии ОС [22]. Известно, что данный гормон является одним из основных регуляторов суточных биоритмов и нарушение его секреции при наступлении и развитии менопаузы у женщин приводит к изменению метаболических процессов и формированию различных заболеваний, в том числе нарушений сна [23].

Согласно данным литературы, ОС отмечается и при СОАС. Гипоксия, возникающая при данном патологиче-

ском состоянии и являющаяся стрессором, вызывает изменения свободнорадикального гомеостаза, проявляющиеся в виде дефицита активных форм кислорода и активации процессов ПОЛ [8]. В данном исследовании 1/3 пациенток в перименопаузе и почти 50% женщин постменопаузы предъявляли жалобы на храп.

Проведенными к настоящему времени исследованиями показана активация процессов ПОЛ с накоплением высокотоксичных продуктов ПОЛ и угнетение ферментативных и неферментативных звеньев системы АОЗ при ММ [24] и ОП [25, 26], выявленных в качестве сопутствующей патологии у 71,1 и 80% пациенток с инсомнией в постменопаузе соответственно, что может быть одной из причин более выраженного ОС в постменопаузе по сравнению с перименопаузой.

Заключение

Выявленный факт развития ОС у женщин с инсомнией согласуется с гипотезой Е. Reimund о защитной

функции сна от окислительных повреждений. Учитывая взаимосвязь инсомнии с другими патологическими состояниями, в патогенезе которых наблюдается ОС, необходимо в комплексную терапию нарушениями сна у женщин включать препараты антиоксидантного ряда. На основе полученных результатов пациенткам в перименопаузе рекомендовано назначение жирорастворимых витаминов, участвующих в инактивации свободных радикалов на промежуточных и конечных этапах ПОЛ, а в постменопаузе — препаратов, содержащих глутатион и СОД, принимающих участие в АОЗ на начальных этапах ПОЛ.

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента РФ (МК-3615.2017.4).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Солодова Е.И., Семенова Н.В. Климактерический синдром и нарушения сна. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2012;2-2(84):173-177. [Madaeva IM, Kolesnikova LI, Solodova EI, Semenova NV. Climacteric and sleep disorders. *Bulleten' VSNC SO RAMN*. 2012;2-2(84):173-177. (In Russ.)].
2. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2012;32(1):58-66. [Kolesnikova LI, Grebenkina LA, Darenskaya MA, Vlasov BYa. Oxidative stress as nonspecific pathogenetic link of reproductive disorders (systematic review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2012;32(1):58-66. (In Russ.)].
3. Ланкин В.З., Постнов А.Ю., Родненков О.В., Коновалова Г.Г., Дорошук Н.А., Тихазе А.К., Осяева М.К., Дорошук А.Д., Хесуани Ю.Д., Чазова И.Е. Окислительный стресс как фактор риска осложнения сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременного старения при действии неблагоприятных климатических условий. *Кардиологический вестник*. 2013; VIII(1)XX:22-25. [Lankin VZ, Postnov AYu, Rodnenkov OV, Konovalova GG, Doroshuk NA, Tikhaze AK, Osyayeva MK, Doroshuk AD, Hesuani YuD, Chazova IE. Oxidative stress as a risk-factor for complications of cardiovascular disease and premature aging under the action of adverse climatic conditions. *Kardiologicheskij vestnik*. 2013;VIII(1)XX:22-25. (In Russ.)].
4. Булатова И.А., Третьякова Ю.И., Щёкотов В.В., Щёкотова А.П., Улитина П.В., Крицков А.В., Ненашева О.Ю. Полиморфизм rs1001179 гена каталазы и окислительный стресс у больных хроническим гепатитом С и язвенным колитом. *Терапевтический архив*. 2015;87(2):49-53. [Bulatova IA, Tret'yakova IuI, Shchekotov VV, Shchekotova AP, Ulitina PV, Kriticov AV, Nenasheva OYu. Catalase gene rs1001179 polymorphism and oxidative stress in patients with chronic hepatitis C and ulcerative colitis. *Terapevticheskij arhiv*. 2015;87(2):49-53. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587249-53>
5. Lee WL, Huang JY, Shyur LF. Phytoagents for Cancer Management: Regulation of Nucleic Acid Oxidation, ROS, and Related Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 925804:1-22. <https://doi.org/10.1155/2013/925804>
6. Suer C, Dolu N, Artis AS, Sahin L, Yilmaz A, Cetin A. Sahin L, Yilmaz A, Cetin A. The effects of long-term sleep deprivation on the long-term potentiation in the dentate gyrus and brain oxidation status in rats. *Neurosci Res*. 2011;70:71-77. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2011.01.008>
7. Mathangi DC, Shyamala R, Subhashini AS. Effect of REM sleep deprivation on the antioxidant status in the brain of wistar rats. *Annals of Neurosciences*. 2012;19(4):161-164. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.190405>
8. Passali D, Corallo G, Yaremchuk S, Longini M, Proietti F, Passali GC, Bellussi L. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(6):420-425. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-895>
9. Gulec M, Ozkol H, Selvi Y, Tuluce Y, Aydin A, Besiroglu L, Ozdemir PG. Oxidative stress in patients with primary insomnia. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. 2012;37(2):247-251. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.02.011>
10. Hachul D, Campos H, Brandao L, D'Almeida V, Grego BH, Bitencourt LR. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric*. 2006;9:312-319. <https://doi.org/10.1080/13697130600871947>
11. 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.
12. Ковров Г.В., Палатов С.Ю., Лебедев М.А., Мачулина А.И. Инсомния и когнитивные нарушения. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;31:28-33. [Kovrov GV, Palatov Syu, Lebedev MA, Machulina AI. Insomnia and cognitive impairment. *Jeftektivnaja farmakoterapija*. 2014;31:28-33. (In Russ.)].
13. Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., Мельниченко Г.А., Кацян Г.В., Гончаров Н.П. Особенности пищевого поведения, эмоционального состояния и показателей метаболизма у больных ожирением с инсомническими расстройствами. *Ожирение и метаболизм*. 2014;2:24-29. [Strueva NV, Poluektov MG, Saveleva LV, Melnithenko GA, Katsya GV, Goncharov NP. Features of eating behavior, emotional state and metabolic parameters in obese patients with insomnia. *Ozhirenie i metabolizm*. 2014;2:24-29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/OMET2014224-29>

14. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini G. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(1):57-64. <https://doi.org/10.1177/2047487312460020>
15. Beihl DA, Liese AD, Haffner SM. Sleep duration as a risk factor for incident type 2 diabetes in a multiethnic cohort. *Ann Epidemiol.* 2009;19(5):351-357. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2008.12.001>
16. Kolesnikova LI, Semyonova NV, Grebenkina LA, Darenskaya MA, Suturina LV, Gнусина SV. Integral indicator of oxidative stress in human blood. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(6):715-717. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2649-z>
17. Machi JF, Dias Dda S, Freitas SC, de Moraes OA, da Silva MB, Cruz PL, Mostarda C, Salemi VM, Morris M, De Angelis K, Irigoven MC. Impact of aging on cardiac function in a female rat model of menopause: role of autonomic control, inflammation, and oxidative stress. *Clin Interv Aging.* 2016;11:341-350. <https://doi.org/10.2147/CIA.S88441>
18. Ogunro PS, Bolarinde AA, Owa OO, Salawu AA, Oshodi AA. Antioxidant status and reproductive hormones in women during reproductive, perimenopausal and postmenopausal phase of life. *Afr J Med Med Sci.* 2014;43(1):49-57.
19. 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. [Podgornova NA, Grechkanev GO. Lipid peroxidation parameters and antioxidant protection system as a prognostic criterion for the severity of the climacteric syndrome. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa.* 2010;2:13-15. (In Russ.)].
20. Reimund E. The free radical flux theory of sleep. *Med Hypotheses.* 1994;43:231-233. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(94\)90071-x](https://doi.org/10.1016/0306-9877(94)90071-x)
21. Mendoza-Nunez VM, Beristain-Perez A, Perez-Vera SP, Altamirano-Lozano MA. Age-related sex differences in glutathione peroxidase and oxidative DNA damage in a healthy Mexican population. *J Womens Health.* 2010;19(5):919-926. <https://doi.org/10.1089/jwh.2009.1684>
22. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. *J Pineal Res.* 2011;51(1):1-16. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00916.x>
23. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Suturina LV, Berdina ON, Sholokhov LF Solodova EI. Pathogenetic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women. *Bull Exp Biol Med.* 2013;156(1):104-106. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2289-8>
24. Ефремов А.В., Сафронов И.Д., Матвеевский Н.А. Состояние окислительного стресса в организме женщин с опухолевыми заболеваниями матки *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2011;9(4):134-137. [Efremov AV, Safronov ID, Matveevskij NA. State of oxidative stress in the body of women with uterin tumor diseases. *Vestnik NGU. Serija: Biologija, klinicheskaja medicina.* 2011;9(4):134-137. (In Russ.)].
25. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Роль оксидативного стресса в формировании постменопаузального остеопороза. *Гинекология.* 2015;1:41-43. [Zakharov IS, Kolpinskiy GI, Ushakova GA, Wavin GV. The role of oxidative stress in the formation of postmenopausal osteoporosis. *Ginekologija.* 2015;1:41-43. (In Russ.)].
26. Sharma T, Islam N, Ahmad J, Akhtar N, Beg M. Correlation between bone mineral density and oxidative stress in postmenopausal women. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(4):491-497. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.159053>

Получила 14.06.16