

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.12

Уровень продуктов окисления белков в плазме крови при инсомнии у женщин в пери- и постменопаузе

Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Бричагина А.С., Колесникова Л.И.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Семёнова Наталья Викторовна, e-mail: natkor_84@mail.ru

Резюме

Обоснование. Инсомнические расстройства встречаются более чем у половины женщин в менопаузе. Данные нарушения могут способствовать изменению прооксидантно-антиоксидантного баланса, приводя к повреждению структурных клеточных элементов. В настоящее время отмечается дефицит исследований по данному вопросу.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ уровня продуктов окисления белков у женщин с инсомнией в пери- и постменопаузе.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие женщины пери- ($n = 30$) и постменопаузального ($n = 60$) периодов, которые после анкетирования по специальным опросникам сна: тест для оценки субъективной тяжести инсомнии, шкала сонливости Эпворта, Мюнхенский тест, – были разделены на 2 группы в каждой фазе менопаузы (группа контроля и основная группа). Содержание продуктов окисления белков определяли иммуноферментным анализом с использованием наборов «ImmunDiagnostik» (Германия) на анализаторе «BioTek ELx808» (США). При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали критерий Манна – Уитни.

Результаты. Сравнительный анализ уровней продуктов окисления белков у женщин контрольных групп в зависимости от фазы климактерия показал увеличение их содержания в постменопаузальном периоде по сравнению с перименопаузой ($p < 0,05$). При сравнении показателя окислительной модификации белков между контролем и основной группой в разных фазах климактерия статистически значимые различия в его уровнях выявлены только в перименопаузальном периоде в сторону более высокого содержания у женщин с инсомнией ($p < 0,05$). Наличие инсомнии в постменопаузе сопровождается более высоким уровнем белкового окисления по сравнению с перименопаузальным периодом ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об ассоциации инсомнии с окислительной модификацией белков только в перименопаузальном периоде.

Ключевые слова: окисление белков, инсомния, менопауза

Для цитирования: Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Бричагина А.С., Колесникова Л.И. Уровень продуктов окисления белков в плазме крови при инсомнии у женщин в пери- и постменопаузе. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 69-74. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.12.

Levels of Advanced Oxidation Protein Products in Blood Plasma of Peri- and Postmenopausal Women with Insomnia

Semenova N.V., Madaeva I.M., Brichagina A.S., Kolesnikova L.I.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Natalya V. Semenova, e-mail: natkor_84@mail.ru

Abstract

Background. Insomnia occurs in more than half of menopausal women. These disorders can contribute to a change in the prooxidant-antioxidant balance, causing the damage to structural cellular elements. Currently, there is a lack of research on this issue.

Aim. To carry out a comparative analysis of the level of advanced oxidation protein products in in peri- and postmenopausal women with insomnia.

Materials and methods. The study included peri- ($n = 30$) and postmenopausal ($n = 60$) women, who were divided into 2 groups (control and main groups) in each menopausal phase after being questioned using special sleep questionnaires: Insomnia Severity Index; Epworth Sleepiness Scale; Munich Chronotype Questionnaire. The advanced oxidation protein products (AOPP) levels was determined by immunoenzymatic assay using ImmunDiagnostik (German) kits on a BioTek ELx808 (USA) analyzer. Statistical analysis was performed using Mann – Whitney test.

Results. Comparative analysis of the AOPP levels in control groups, depending on the menopausal periods, showed an increase in their levels in the postmenopausal period as compared to perimenopause ($p < 0.05$). When comparing the AOPP levels between the control and the main group in different menopausal periods, statistically significant

differences were revealed only in the perimenopausal period towards a higher content in women with insomnia ($p < 0.05$). The presence of insomnia in postmenopausal women is accompanied by a higher AOPP levels as compared to the perimenopausal women ($p < 0.05$).

Conclusion. The obtained results indicate the association between insomnia and oxidative proteins modification only in the perimenopausal period.

Key words: protein oxidation, insomnia, menopause

For citation: Semenova N.V., Madaeva I.M., Brichagina A.S., Kolesnikova L.I. Levels of Advanced Oxidation Protein Products in Blood Plasma of Peri- and Postmenopausal Women with Insomnia. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 69-74. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.12.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих лет актуальной является тема репродуктивного старения женщин, ведь климактерический период более чем в 80 % случаев протекает с развитием различных патологий, что приводит к развитию климактерического синдрома, отягочающая жизнь женщин [1, 2]. В силу особенности каждого организма климактерический симптомокомплекс носит индивидуальный характер и может сохраняться продолжительное время после наступления менопаузы. Главным фактором развития менопаузальных нарушений являются изменения гормонального фона, в первую очередь дефицит эстрогенов, что может приводить к развитию окислительного стресса в связи с дисбалансом в системе прооксиданты/антиоксиданты. Известно, что эстрогены обладают антиоксидантными свойствами, соответственно, снижение их концентрации может быть причиной снижения общего антиоксидантного ответа организма. Кроме того, в более низких концентрациях эстрогены способны выступать в качестве прооксидантов, приводя к ещё большему дисбалансу в антиоксидантной системе [3].

Также отмечено, что, помимо половых гормонов, в организме изменяется уровень мелатонина, снижение концентрации которого приводит к увеличению частоты нарушений сна более чем у 60 % женщин как в период менопаузы, так и после неё [4, 5]. Кроме того, мелатонин наряду с эстрогенами может оказывать сильнейший антиоксидантный эффект [6], в связи с чем значительное снижение его уровня может являться дополнительным фактором развития нарушений в антиоксидантном балансе в период менопаузы. Это предположение подтверждается в работе по изучению процессов липопероксидации у женщин с инсомнией в климактерическом периоде, результаты которого свидетельствуют о развитии окислительного стресса при инсомнии в климактерии, где большая выраженность свободнорадикальных нарушений была обнаружена в постменопаузе [7]. Однако маркерами окислительного стресса могут служить высокие уровни продуктов перекисного окисления не только липидов [8], но и белков [9], ведь известно, что процессы окислительной модификации протеинов являются начальной реакцией клетки в ответ на изменение условий её функционирования [10]. К тому же образованные в результате окисления липидов карбонильные продукты, в том числе малоновый диальдегид, способны реагировать с белками, усиливая окисление последних [11]. Основная часть исследований по изучению окислительной модификации белков при нарушениях сна охватывает синдром obstructive sleep apnea сна [12]. Нами найдены единичные исследования по определению уровней продуктов окисления белков при депривации сна в эксперименте [13]. Нет исследований с участием женщин, страдающих инсомнией и имеющих разный

менопаузальный статус, что позволило определить цель настоящего исследования: оценить уровень продуктов окисления белков у женщин с инсомнией в разных фазах климактерия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование было проведено на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск). В исследовании приняли участие 90 женщин климактерического периода в возрасте от 45 до 60 лет. Исследование соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, последний пересмотр – Форталеза, Бразилия, 2013). Каждая женщина подписала информированное согласие на участие в проводимом исследовании.

У женщин был собран анамнез, все они прошли общеклиническое обследование и были осмотрены акушером-гинекологом. Не были включены в исследование женщины, которые имели сахарный диабет, обострение других хронических заболеваний, применяли заместительную гормонотерапию, перешли в стадию менопаузы хирургическим путём, работали по сменам, имели «вечерний» хронотип, применяли гипнотики в течение последних двух недель и имели хронические нарушения сна. Отнесение женщин в одну из групп климактерического периода осуществлялось согласно клиническим рекомендациям [14]. Для количественной оценки выраженности климактерического синдрома использовали опросник модифицированного менопаузального индекса Куппермана в модификации Е.В. Уваровой [15].

Наличие нарушений сна определяли с помощью анкетирования по специальным опросникам: тест для оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [16]; шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) [17]. Для определения хронотипа использовали Мюнхенский тест (Munich Chronotype Questionnaire, MCTQ) [18]. Дополнительными критериями для участниц основных групп были: жалобы на нарушение сна в течение 6 и более месяцев, повторяющиеся 4 и более ночи в неделю, в виде затруднённого засыпания (более 20 минут от момента выключения света) и частых ночных пробуждений (не менее 2–3 эпизодов за ночь) [19].

Таким образом, были сформированы следующие группы: контроль, перименопауза ($n = 13$; средний возраст – $48 \pm 2,63$ года); инсомния, перименопауза ($n = 17$; средний возраст – $50 \pm 3,06$ года); контроль, постменопауза ($n = 14$; средний возраст – $55 \pm 4,41$ года); инсомния, постменопауза ($n = 46$; средний возраст – $56 \pm 3,98$ года).

Забор крови для определения уровня продуктов окисления белков осуществляли из локтевой вены в раннее утреннее время, натощак. Содержание про-

дуктов окисления белков (АОРР) определяли иммуноферментным анализом с использованием наборов «ImmunDiagnostik» (Германия) на анализаторе «BioTek ELx808» (США). Единица измерения – нмоль/л.

Полученные данные обрабатывали в программе STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($m \pm \sigma$) – для возраста и длительности инсомнии; медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]) – для параметра окисления белков. При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости принимался за 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении уровней продуктов окисления белков у женщин контрольных групп в зависимости от фазы климактерия выявлено увеличение их содержания в постменопаузальном периоде по сравнению с перименопаузой (7,5 [5,15; 23,9] нмоль/л и 5 [4,5; 6,25] нмоль/л соответственно) (рис. 1).

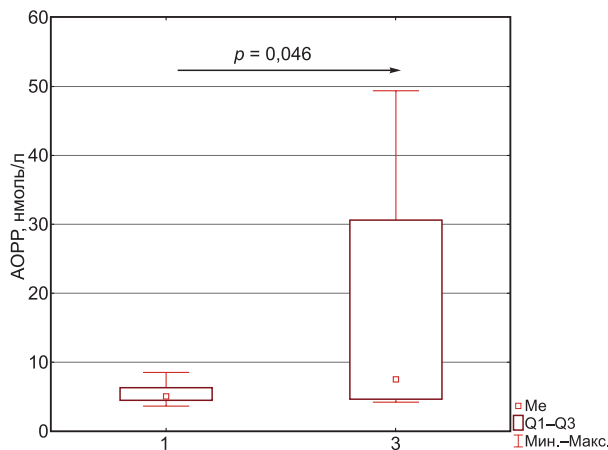


Рис. 1. Уровень продуктов окисления белков у женщин контрольных групп в пери- и постменопаузе: 1 – перименопауза; 3 – постменопауза; → – статистически значимые различия между группами

Fig. 1. AOPP levels in peri- and postmenopausal women of the control groups: 1 – perimenopause, 3 – postmenopause; → – statistically significant differences between the groups

Данный факт может являться следствием увеличения агрессивно окислительных молекул с возрастом либо взаимодействия малонового диальдегида (основная составляющая единица активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП)) с аминокетонами белков, что приводит к окислительной модификации и деструкции белков, образуя увеличение их окисленных форм. В качестве подтверждения этого можно рассматривать результаты проведённого нами ранее исследования, согласно которым уровень ТБК-АП у женщин в постменопаузе ниже по сравнению с перименопаузальным периодом [20]. Наравне с этим результаты других исследований демонстрируют либо более высокий уровень ТБК-АП у женщин в постменопаузе [21], либо отсутствие различий между фазами климактерия, в т. ч. и по уровню АОРР [22]. Авторы последней работы ассоциируют полученный результат с увеличением антиоксидантной активности в организме, которая была выше у женщин

в группе постменопаузы. Результаты других исследований согласуются с нашими результатами, указывая на высокий уровень АОРР в постменопаузе, а также на увеличение уровня карбониллов белков, входящих в состав продуктов белкового окисления, при высоком уровне ТБК-АП [23, 24], что может свидетельствовать об усилении окислительной нагрузки в постменопаузе. Стоит отметить, что в данных работах не была определена тяжесть климактерического синдрома, которая могла отразиться на интенсивности свободнорадикального окисления и активации адаптационных возможностей в период климактерия. В нашем исследовании у женщин в перименопаузе преобладала лёгкая степень тяжести климактерического синдрома, в то время как в постменопаузе частота лёгкой и средней степени тяжести не различалась.

При сравнении показателя АОРР между контролем и основной группой в разных фазах климактерия статистически значимые различия в его уровнях выявлены только в перименопаузальном периоде в сторону более высокого содержания у женщин с инсомнией (контроль – 5 [4,5; 6,25] нмоль/л; инсомния – 6,9 [5,4; 12,5] нмоль/л) (рис. 2, 3).

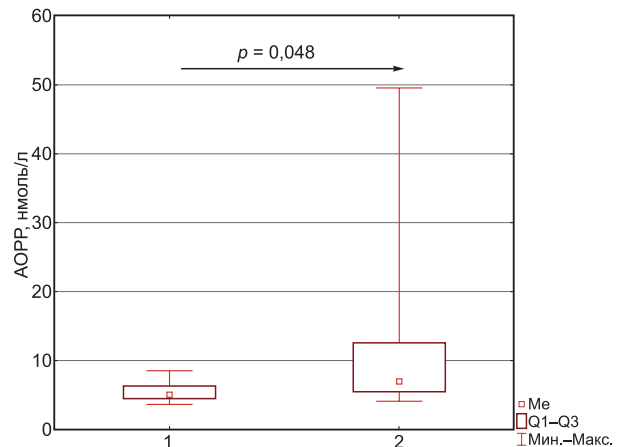


Рис. 2. Уровень продуктов окисления белков у женщин группы контроля и женщин с инсомнией в перименопаузе: 1 – контроль, 2 – инсомния; → – статистически значимые различия между группами

Fig. 2. AOPP levels in perimenopausal women of control group and of group with insomnia: 1 – control group; 2 – women with insomnia; → – statistically significant differences between the groups

Результаты более ранних исследований, в т. ч. собственных, свидетельствуют об ассоциации инсомнии с увеличением продуктов липопероксидации как и в пери-, так и в постменопаузе, однако параметры данного процесса зависят от фазы менопаузы [7, 25]. Исследователями выдвинуто предположение о включении адаптационных механизмов по утилизации продуктов липопероксидации у женщин с инсомнией в перименопаузе и развитию дизадаптационных процессов в постменопаузе. Исходя из полученных в данном исследовании результатов, одним из предположений может быть то, что системное окисление у женщин с инсомнией в постменопаузе не затрагивает белки, либо адаптационные механизмы меняют своё направление в пользу защиты протеинов.

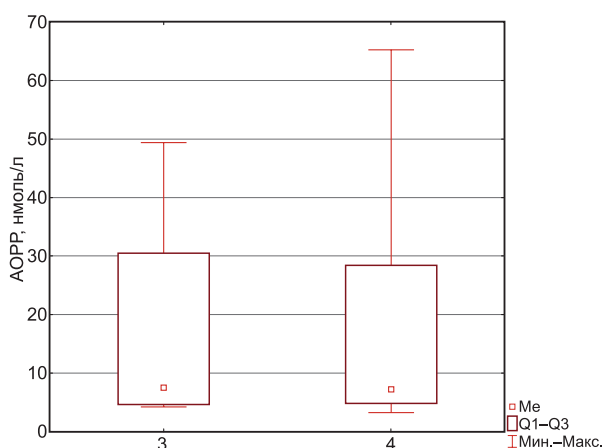


Рис. 3. Уровень продуктов окисления белков у женщин группы контроля и женщин с инсомнией в постменопаузе: 3 – группа контроля; 4 – группа женщин с инсомнией

Fig. 3. AOPP levels in postmenopausal women of control group and of group with insomnia: 3 – control group, 4 – women with insomnia

При сравнении групп с инсомнией в разных фазах климактерического периода выявлен более высокий уровень АОРР в постменопаузе по сравнению с перименопаузальным периодом (7,2 [4,9; 25,8] и 6,9 [5,4; 12,5] нмоль/л соответственно). При этом длительность инсомнии у женщин в перименопаузе составила $1,45 \pm 1,02$ года, в постменопаузе – $5,34 \pm 1,22$ года. Если в постменопаузе инсомния ассоциирована с увеличением уровня продуктов липопероксидации и, вероятно, с защитой белковых структур, то у женщин в перименопаузе инсомния ассоциирована с увеличением продуктов окисления белков. Вероятно, перекрёстное влияние данных факторов проявляется активацией различных путей свободнорадикального окисления, что говорит о важности фактора воздействия (менопауза, инсомния) на дальнейшее развитие окислительных процессов. С другой стороны, учитывая факт появления нарушений сна у участниц нашего исследования при наступлении менопаузы, т. е. при одинаковой продолжительности действия факторов, влияющих на окислительную модификацию белков, можно предположить, что при старении организма скорость процессов окисления протеинов выше, чем при инсомнии. Это может объяснять отсутствие различий между контрольной и основной группами по изучаемому показателю в постменопаузе. В связи с тем, что работ в данной области проводится крайне мало, сложно определить конкретные выводы; для этого требуется проведение дополнительных исследований.

В настоящее время допустимо наличие окислительного стресса устанавливать по отдельным видам окислительной модификации белков, например, по карбонильным группам белков [26, 27]. В нашей работе мы использовали оценку комплексного показателя продуктов окисления белков, который включает в себя битиразиновые шивки отдельных молекул белков, галогенированные аминокислоты белков, продукты нитрования и карбонильные группы белков. Такой подход позволяет рассмотреть весь спектр белковых нарушений, вызванный свободнорадикальной патологией. К тому же известно о более длительном присутствии в организме окислительно модифицированных белков по сравнению

со свободными радикалами и продуктами липопероксидации, что позволяет рассматривать данный маркер как стабильный диагностический параметр структурно-функционального состояния белков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования можно сделать выводы об ассоциации окисления белков с фазами климактерического периода и наличием инсомнии. Данные, встречаемые в научной литературе, неоднозначны и представлены в малом объёме, что не позволяет сделать точных выводов о состоянии свободнорадикальных процессов у данной когорты пациентов. В связи с этим данная область исследования требует дальнейшего изучения. Для более полной картины о течении свободнорадикальных процессов рекомендуется рассматривать их маркеры в совокупности. В данном исследовании не была изучена связь окислительной модификации белков с уровнем эстрогенов, антиоксидантами, отдельными жалобами инсомнического характера (трудности засыпания, частые ночные пробуждения), что является лимитацией настоящей работы.

Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (г. Иркутск).

Конфликт интересов

Авторы статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Иркутской области в рамках научного проекта № 20-415-380001.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gracia CR, Freeman EW. Onset of the menopause transition: The earliest signs and symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018; 45(4): 585-597. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.002
2. Lumsden MA, Sassarini J. The evolution of the human menopause. *Climacteric.* 2019; 22(2): 111-116. doi: 10.1080/13697137.2018.1547701
3. Kumar S, Lata K, Mukhopadhyay S, Mukherjee TK. Role of estrogen receptors in pro-oxidative and anti-oxidative actions of estrogens: A perspective. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2010; 1800: 1127-1135. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.04.011
4. Jehan S, Jean-Louis G, Zizi F, Auguste E, Pandi-Perumal SR, Gupta R, et al. Sleep, melatonin, and the menopausal transition: what are the links? *Sleep Sci.* 2017; 10(1): 11-18. doi: 10.5935/1984-0063.20170003
5. Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova L. Insomnia and circadian rhythms of melatonin in menopausal women. *Acta Biomedica Scientifica.* 2018; 3(5): 16-21. doi: 10.29413/ABS.2018-3.5.2
6. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016; 61(3): 253-278. doi: 10.1111/jpi.12360
7. Колесникова Л.И., Семёнова Н.В., Солодова Е.И., Мадаева И.М. Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода. *Терапевтический архив.* 2017; 89(8): 50-56. doi: 10.17116/terarkh201789850-56
8. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 482(3): 419-425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086
9. Оводенко Д.Л., Шварев Е.Г., Дикарева Л.В. Диагностическое значение идентификации карбонильных групп белков

в биологических жидкостях больных опухолями яичников. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2008; 57(3): 50-54.

10. Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Левицкий Е.Л. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы). *Современные проблемы токсикологии*. 2005; 8(3): 20.

11. Давыдов В.В., Божков А.И. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований). *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2014; 20(1): 25-34.

12. Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Свободнорадикальное окисление при нарушениях сна в андро- и менопаузе (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(1): 31–41. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.4

13. Gopalakrishnan A, Cirelli C. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress. *Sleep*. 2004; 27(1): 27-35. doi: 10.1093/sleep/27.1.27

14. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренива С.В., Ермакова Е.И., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. *Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Клинические рекомендации*. М.: НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова; 2016.

15. Тарасова М.А., Ярмолинская М.И. *Принципы индивидуального выбора заместительной гормональной терапии в пери- и постменопаузе*. СПб.: Н-Л; 2006.

16. Johns MW. New method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14: 540-545. doi: 10.1093/sleep/14.6.540

17. Morin C, Simard S, Savard J. Insomnia. In: Nikcevic AV, Kuczmierczyk AR, Bruch M (eds.). *Formulation and treatment in clinical health psychology*. London: Routledge; 2006: 61-86.

18. Zavada A, Gordijn MC, Beersma DG, Daan S, Roenneberg T. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne – Ostberg's Morningness – Eveningness Score. *Chronobiology Int*. 2005; 22(2): 267-278. doi: 10.1081/cbi-200053536

19. Полуэтов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016; (2): 41-51.

20. Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин в менопаузе в зависимости от этнической принадлежности. *Экология человека*. 2019; 6: 30-38. doi: 10.33396/1728-0869-2019-6-30-38

21. Sanchez-Rodriguez MA, Zacarias-Flores M, Arronte-Rosales A, Mendoza-Nunez VM. Association between hot flashes severity and oxidative stress among Mexican postmenopausal women: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2019; 14(9): e0214264. doi: 10.1371/journal.pone.0214264

22. Victorino VJ, Panis C, Campos FC, Cayres RC, Colado-Simão AN, Oliveira SR, et al. Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women. *Age (Dordr)*. 2013; 35(4): 1411-1421. doi: 10.1007/s11357-012-9431-9

23. Cakir T, Goktas B, Mutlu MF, Mutlu I, Bilgihan A, Erdem M, et al. Advanced oxidation protein products and malondialdehyde – the new biological markers of oxidative stress – are elevated in postmenopausal women. *Ginekol Pol*. 2016; 87(5): 321-325. doi: 10.5603/GP.2016.0001

24. Montoya-Estrada A, Velazquez-Yescas KG, Veruete-Bedolla DB, Ruiz-Herrera JD, Villarreal-Barranca A, Romo-Yañez J, et al. Parameters of oxidative stress in reproductive and postmenopausal Mexican women. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(5): 1492. doi: 10.3390/ijerph17051492

25. Hachul de Campos H, Brandao LC, D'Almeida V, Grego BH, Bittencourt LR, Tufik S, et al. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric*. 2006; 9(4): 312-319. doi: 10.1080/13697130600871947

26. Polac I, Borowiecka M, Wilamowska A, Nowak P. Oxidative stress measured by carbonyl groups level in postmenopausal wom-

en after oral and transdermal hormone therapy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012; 38(9): 1177-1181. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01842.x

27. Fedorova M, Bollineni RC, Hoffmann R. Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: update of analytical strategies. *Mass Spectrom Rev*. 2014; 33(2): 79-97. doi: 10.1002/mas.21381

REFERENCES

1. Gracia CR, Freeman EW. Onset of the menopause transition: The earliest signs and symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018; 45(4): 585-597. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.002

2. Lumsden MA, Sassarini J. The evolution of the human menopause. *Climacteric*. 2019; 22(2): 111-116. doi: 10.1080/13697137.2018.1547701

3. Kumar S, Lata K, Mukhopadhyay S, Mukherjee TK. Role of estrogen receptors in pro-oxidative and anti-oxidative actions of estrogens: A perspective. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2010; 1800: 1127-1135. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.04.011

4. Jehan S, Jean-Louis G, Zizi F, Auguste E, Pandi-Perumal SR, Gupta R, et al. Sleep, melatonin, and the menopausal transition: what are the links? *Sleep Sci*. 2017; 10(1): 11-18. doi: 10.5935/1984-0063.20170003

5. Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova L. Insomnia and circadian rhythms of melatonin in menopausal women. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018; 3(5): 16-21. doi: 10.29413/ABS.2018-3.5.2

6. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res*. 2016; 61(3): 253-278. doi: 10.1111/jppi.12360

7. Kolesnikova LI, Semenova NV, Solodova EI, Madaeva IM. Oxidative stress in women with insomnia in different stages of menopause. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 89(8): 50-56. doi: 10.17116/terarkh201789850-56. (In Russ.)

8. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 482(3): 419-425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086

9. Ovodenko DL, Svarev EG, Dikareva LV. Determination diagnostic value of carbonyl proteins in the biological liquids of patients with ovarian tumors. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2008; 57(3): 50-54. (In Russ.)

10. Gubskiy Yul, Belenichev IF, Levitskiy EL. Toxicological consequences of oxidative modification of proteins in various pathological conditions (literature review). *Modern Problems of Toxicology*. 2005; 8(3): 20. (In Russ.)

11. Davydov VV, Bozhkov AI. Carbonyl stress is a nonspecific factor of pathogenesis (review of literature and own data). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2014; 20(1): 25-34. (In Russ.)

12. Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova LI. Free radical oxidation and sleep disorders in andro- and menopause (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(1): 31-41. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.4. (In Russ.)

13. Gopalakrishnan A, Cirelli C. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress. *Sleep*. 2004; 27(1): 27-35. doi: 10.1093/sleep/27.1.27

14. Sukhikh GT, Smetnik VP, Yureneva SV, Ermakova EI, Chernukha GE, Yakushevskaya OV. *Menopause and climacteric state in women. Clinical guidelines*. Moscow; 2016. (In Russ.)

15. Tarasova MA, Yarmolinskaya MI. *Principles of individual choice of hormone replacement therapy in peri- and postmenopausal women*. Saint Petersburg; 2006. (In Russ.)

16. Johns MW. New method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14: 540-545. doi: 10.1093/sleep/14.6.540

17. Morin C, Simard S, Savard J. Insomnia. In: Nikcevic AV, Kuczmierczyk AR, Bruch M (eds.). *Formulation and treatment in clinical health psychology*. London: Routledge; 2006: 61-86.

18. Zavada A, Gordijn MC, Beersma DG, Daan S, Roenneberg T. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne – Ostberg's Morningness – Eveningness Score. *Chronobiology Int*. 2005; 22(2): 267-278. doi: 10.1081/cbi-200053536

19. Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, Verbitskiy EV, Zakharov AV, Kelmanson IA, et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2016; 2: 41-51. (in Russ.)
20. Semenova NV, Madaeva IM, Darenskaya MA, Kolesnikova LI. Lipid peroxidation and antioxidant defense system in menopausal women of different ethnic groups. *Human Ecology*. 2019; 6: 30-38. doi: 10.33396/1728-0869-2019-6-30-38. (In Russ.)
21. Sanchez-Rodriguez MA, Zacarias-Flores M, Arronte-Rosales A, Mendoza-Nunez VM. Association between hot flashes severity and oxidative stress among Mexican postmenopausal women: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2019; 14(9): e0214264. doi: 10.1371/journal.pone.0214264
22. Victorino VJ, Panis C, Campos FC, Cayres RC, Colado-Simão AN, Oliveira SR, et al. Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women. *Age (Dordr)*. 2013; 35(4): 1411-1421. doi: 10.1007/s11357-012-9431-9
23. Cakir T, Goktas B, Mutlu MF, Mutlu I, Bilgihan A, Erdem M, et al. Advanced oxidation protein products and malondialdehyde – the new biological markers of oxidative stress – are elevated in postmenopausal women. *Ginekol Pol*. 2016; 87(5): 321-325. doi: 10.5603/GP.2016.0001
24. Montoya-Estrada A, Velazquez-Yescas KG, Veruete-Bedolla DB, Ruiz-Herrera JD, Villarreal-Barranca A, Romo-Yañez J, et al. Parameters of oxidative stress in reproductive and postmenopausal Mexican women. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(5): 1492. doi: 10.3390/ijerph17051492
25. Hachul de Campos H, Brandao LC, D'Almeida V, Grego BH, Bittencourt LR, Tufik S, et al. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric*. 2006; 9(4): 312-319. doi: 10.1080/13697130600871947
26. Polac I, Borowiecka M, Wilamowska A, Nowak P. Oxidative stress measured by carbonyl groups level in postmenopausal women after oral and transdermal hormone therapy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012; 38(9): 1177-1181. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01842.x
27. Fedorova M, Bollineni RC, Hoffmann R. Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: update of analytical strategies. *Mass Spectrom Rev*. 2014; 33(2): 79-97. doi: 10.1002/mas.21381

Сведения об авторах

Семёнова Наталья Викторовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Мадаева Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории сомнологии и нейрофизиологии, руководитель Сомнологического центра, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: nightchild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Бричагина Анастасия Сергеевна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tasi1212@mail.ru

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Natalya V. Semenova – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Irina M. Madaeva – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer at the Laboratory of Somnology and Neurophysiology, Head of Somnology Centre, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nightchild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Anastasia S. Brichagina – PostGraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tasi1212@mail.ru

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Scientific Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Статья получена: 19.01.2021. Статья принята: 17.02.2021. Статья опубликована: 26.02.2021.

Received: 19.01.2021. Accepted: 17.02.2021. Published: 26.02.2021.