

Н.В. Семёнова

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И МЕНОПАУЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

Целью обзора явился анализ данных литературы относительно функционального состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин в климактерическом периоде. Показано, что активность свободнорадикального окисления липидов у женщин при дефиците половых стероидов зависит от варианта его развития: при физиологическом течении климакса активность свободнорадикального окисления липидов находится в пределах возрастной нормы, при патологическом – наблюдается развитие окислительного стресса, что может быть генетически обусловлено. В отношении системы антиоксидантной защиты большинством работ продемонстрирован дефицит глутатиона, мелатонина и снижение активности глутатионпероксидазы у женщин в менопаузе, однако данные о содержании витаминов весьма противоречивы и свидетельствуют об их взаимосвязи с различными патологиями. Следует отметить, что окислительный стресс у женщин перименопаузального периода расценивается как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома.

Ключевые слова: окислительный стресс, менопауза, антиоксидантная защита

OXIDATIVE STRESS AND MENOPAUSE (REVIEW OF LITERATURE)

N.V. Semyonova

Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

The aim of this review is to analyze the literature about the functional state of lipid peroxidation – antioxidant protection system in menopausal women. The activity of free-radical oxidation of lipids in women with sex steroid deficiency depends on the version of its development. The activity of free-radical oxidation of lipids is within age normal range at physiological menopause but there is oxidative stress at pathological climax course that can be determined by genes. The most of works demonstrated deficiency of glutathione, melatonin and reduced glutathione peroxidase activity in menopausal women but data about the content of vitamins are very ambiguous and prove their connection with various pathologies. It should be noted that oxidative stress in perimenopausal women is regarded as a prognostic index of the severity of menopausal symptoms.

Key words: oxidative stress, menopause, antioxidative defense

Климактерий, представляющий собой возрастной период между началом нарушения репродуктивной функции и окончательным ее прекращением и свидетельствующий об усилении общих регрессивных процессов в организме, является одним из критических периодов в жизни женщины. В результате гормональных сдвигов в организме имеют место адаптационные процессы, важнейшими из которых на метаболическом уровне являются процессы свободнорадикального окисления [3, 10, 17, 19, 25]. В настоящее время менопауза рассматривается как фактор риска развития окислительного стресса [41, 43], что 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 [23]. Факт развития окислительного стресса в климактерии, являющегося результатом дисбаланса между продукцией оксидантов и активностью антиоксидантной защиты, связывают с гипоестрогенией, являющейся одним из характерных эндокринных нарушений при развитии менопаузы и приводящей к атерогенным нарушениям в сыворотке крови и, как следствие этого, к интенсификации процессов перекисного окисления липидов [8]. То, что окислительный стресс является надежным маркером старения, подтверждено и экспериментальными работами [27].

В настоящее время известно, что перекисное окисление липидов участвует во многих процессах,

таких, как перенос электронов флавиновыми элементами, обновление состава липидов биомембран, окислительное фосфорилирование в митохондриях, проведение нервного импульса и др. Активация процессов липопероксидации является физиологической реакцией, принимающей участие в механизмах неспецифической адаптации организма, а его продукты могут выступать в роли «первичного медиатора стресса» [21].

Контроль уровня свободных радикалов в клетках представляет собой сложный регуляторный механизм, нарушающийся при старении в результате дисрегуляции окислительно-восстановительного баланса, причем причина подобной дисрегуляции до сих пор не представляется ясной. Для инактивации свободных радикалов в организме существует мощная многокомпонентная система антиоксидантной защиты, состоящая из ферментов и антиоксидантов неферментативной природы, главная задача которой состоит в предотвращении и ограничении развития патологических состояний, вызываемых окислительными повреждениями структур организма [46].

Как было сказано выше, одним из характерных эндокринных нарушений при развитии менопаузы является гипоестрогения. В настоящее время известно о выраженной антиоксидантной активности эстрогенов, которая может превосходить таковую у витаминов Е и С до 2,5 раз, причем антиоксидантные свойства выявлены у эстрадиола и эстриола. Об анти-

окислительных свойствах эстрогенов свидетельствуют данные, полученные в исследованиях, проведенных на женщинах в постменопаузе, когда длительное применение заместительной терапии эстрогенами привело к восстановлению антиоксидантной активности [36]. Предполагаются два механизма антиоксидантного действия эстрогенов. Первый обусловлен гидроксифенольной структурой молекул эстрогенов. Благодаря способности отдавать атом водорода от фенольной гидроксильной группы пероксирадикалам липидов эстрадиол способен прерывать цепь реакций на фосфолипидах клеточной мембраны. Другой механизм антиоксидантного действия связан со способностью эстрадиола стимулировать клеточные антиоксидантные ферменты [31].

Одним из таких ферментов является супероксиддисмутаза (СОД), катализирующая реакцию восстановления супероксида до пероксида водорода и молекулярного кислорода и являющаяся первым звеном антиоксидантной защиты от процессов липопероксидации [22, 24]. Литературные данные, касающиеся вопросов активности СОД у женщин в менопаузе, неоднозначны. Так, одними исследователями отмечено снижение активности СОД у женщин в постменопаузе относительно перименопаузального периода [29], другими же, наоборот, повышение активности фермента [44]. В исследованиях G. Bednarek-Tupikowska (2006) разницы в отношении активности СОД между менопаузальными периодами не выявлено [31].

Центральную роль в регуляции процессов перекисного окисления липидов на стадии инициирования играет и каталаза, одна молекула которой за секунду может восстановить до 44000 молекул H_2O_2 [1]. Сведения об активности данного фермента у женщин в менопаузе также противоречивы: в одних работах показано повышение его активности в постменопаузе в сравнении с перименопаузальным периодом [29], в других различий не обнаружено [31], в третьих – отмечено снижение активности [2]. Другим ферментом, контролирующим уровень H_2O_2 в клетке, является глутатионпероксидаза, сродство которой к H_2O_2 выше, чем у каталазы и она, соответственно, более эффективно работает при низких концентрациях H_2O_2 [22]. Если в отношении СОД и каталазы данные неоднозначны, то в исследованиях, посвященных изучению активности глутатионпероксидазы, отмечена тенденция к снижению ее активности у женщин в постменопаузе, по сравнению с перименопаузой [29, 31, 44]. Для защиты клеток от свободных радикалов необходимо также участие глутатион-S-трансфераз, основной функцией которых является детоксикация токсических соединений путем конъюгирования их с глутатионом. К антиоксидантным ферментам можно отнести глутатионредуктазу, так как для работы глутатионзависимых ферментов необходим восстановленный глутатион, который образуется преимущественно в реакции восстановления, катализируемой глутатионредуктазой [38].

Антиоксидантная система клетки, помимо энзимов, включает большое количество низкомолекулярных компонентов, которые подразделяются на группы гидрофильных (SH-содержащие соединения,

мочевая кислота, аскорбат и др.) и липофильных антиоксидантов (каротиноиды, токоферол, флавоноиды и др.).

Одним из наиболее «представительных» тиоловых соединений, поддерживающих окислительно-восстановительный гомеостаз в клетках и тканях, является трипептид – глутатион, основной антиоксидантный эффект которого реализуется посредством его участия в работе ферментативных антиоксидантов. Действие глутатиона может осуществляться и неферментативно, путем прямого взаимодействия с супероксидными радикалами, конкурируя с СОД. Помимо этого, глутатион способен косвенно осуществлять антирадикальную защиту, спонтанно взаимодействуя с разными пероксидами и свободными радикалами органических соединений, образующихся при действии активных форм кислорода [22, 38]. К настоящему времени в литературе накопилось достаточное количество данных, указывающих на связь старения с дефицитом глутатиона и уменьшения соотношения GSH/GSSG. Большинство исследователей пишут о существенном снижении уровня глутатиона в сыворотке крови женщин сначала при переходе от репродуктивного возраста к менопаузе [34], и затем в постменопаузе относительно перименопаузального периода [31].

«Тушителем» свободных радикалов выступает и жирорастворимый витамин – ретинол, который благодаря наличию сопряженных двойных связей в молекуле способен взаимодействовать со свободными радикалами различных видов и инактивировать около 1000 молекул 1O_2 , являясь эффективным антиоксидантом. Помимо этого, ретинол усиливает антиоксидантное действие α -токоферола, окисляясь, расходуется в процессах на его восстановление [22]. Интерес к изучению ретинола у женщин в климактерии не угасает, и данные о его содержании в организме женщин переходного и пожилого возраста неоднозначны [42, 49]. Это связано с тем, что как дефицит, так и избыток данного антиоксиданта у женщин менопаузального возраста ассоциирован с различными патологиями. Так, дефицит ретинола у женщин постменопаузального периода может быть взаимосвязан с онкологией [37] и инсультом [50]; избыток – с увеличением риска переломов [32] и остеопороза [39].

Альфа-токоферол также является одним из важнейших биоантиоксидантов, влияющим на различные звенья репродуктивной системы, стимулирующим стероидогенез в яичниках, биосинтез белка в эндометрии и других органах мишенях стероидных гормонов [28], и его дефицит, безусловно, обладает патогенетической значимостью в развитии нарушений и угасания репродуктивной функции [6, 12, 14, 15]. Имеются сведения о том, что уровень содержания α -токоферола в плазме и общего токоферола крови человека не претерпевает заметных изменений с возрастом. Однако концентрация γ -токоферола в плазме, α - и γ -токоферола в тромбоцитах при этом снижаются [47]. В литературе имеются данные, свидетельствующие как о дефиците данного антиоксиданта у женщин климактерического периода [40, 48, 51], ассоцииро-

ванном при этом с остеопорозом [40], так и о повышении его уровня в постменопаузе, по сравнению с перименопаузой [42, 49]. Однако в некоторых работах различий между пост- и перименопаузой не выявлено [29]. В исследовании по сравнению влияния витамина Е и витамина С на процессы липопероксидации у женщин постменопаузального периода с диабетом показано, что витамин Е более эффективен в борьбе с окислительным стрессом [35].

Аскорбиновая кислота обладает широким спектром антиоксидантных свойств: снижает уровень активных форм кислорода, восстанавливает витамин Е и глутатион. Однако при высокой ее концентрации в крови, а также в присутствии ионов железа и меди проявляет выраженные прооксидантные свойства и инициирует реакции липопероксидации [33]. Известно, что дефицит витамина С отражается на яичниках и нарушает их функциональную активность, приводя к развитию репродуктивных нарушений [7, 11, 16, 28]. При сравнительном исследовании содержания витамина С у женщин в разных фазах менопаузы большинством исследователей отмечен его недостаток в постменопаузе [29, 48, 49]. В настоящее время аскорбиновая кислота является перспективной в плане терапии возрастных патологий, однако вопрос применения высоких доз витамина С остается спорным из-за возможных его прооксидантных свойств.

Снижение антиоксидантной активности у женщин в менопаузе ассоциируют с возрастными изменениями уровня мелатонина в организме [5, 18]. Так, в работах Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (г. Иркутск) показано значительное снижение уровня данного гормона в постменопаузальном периоде, по сравнению с перименопаузой [9]. Возраст-зависимое уменьшение ночного пика концентрации нейромедиатора может свидетельствовать о снижении мелатонинобразующей функции эпифиза, являющейся следствием функциональных изменений в шишковидной железе и других звеньях циркадианной системы организма в процессе физиологического старения. Данные изменения сигнализируют о расстройстве пинеального и гипофизарного контроля над яичниковой цикличностью и о прогрессивном угасании фертильной функции женщины. Кроме того, возрастная динамика мелатонина может носить адаптивный характер – по мере ослабления выброса гормонов гипофизом и угасания деятельности периферических эндокринных желез потребность в их периодическом ночном торможении снижается и может вовсе исчезнуть [5]. Известно, что мелатонин, помимо многообразия биологических регуляторных эффектов, обладает и антиоксидантной активностью, превышающая таковую у витамина Е и глутатиона, и снижение его уровня играет важную роль в развитии окислительного стресса. Помимо прямого действия на свободные радикалы, мелатонин играет важную роль в активации ферментов системы антиоксидантной защиты, таких, как СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа [45]. В работах Л.И. Мальцевой, Е.А. Гафаровой (2011) показана корреляционная взаимосвязь между уровнем

мелатонина и степени тяжести климактерического синдрома [20].

В качестве маркера окислительного стресса, ассоциированного с менопаузой у женщин, помимо повышенного уровня ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов, рассматривается и повышение уровня γ -глутамилтрансферазы в сыворотке крови [2]. В настоящее время широко изучаются и генетические маркеры развития окислительного стресса. Так, в работах А.А. Суншевой с соавт. (2008) продемонстрирована ассоциация климактерического синдрома у женщин с носительством гомозиготных генотипов Т/Т гена каталазы (CAT), Val/Val гена, Ala(-9)Val гена супероксиддисмутазы SOD2 [26].

В заключение следует сказать, что активность свободнорадикального окисления липидов организма у женщин при дефиците половых стероидов в значительной степени зависит от варианта его развития [2, 4]. При физиологическом течении климакса, активность свободнорадикального окисления липидов находится в пределах возрастной нормы, благодаря тому что процессы липопероксидации и антиоксидантная обеспеченность организма уравновешены между собой. При патологическом течении климактерия наблюдается значительная активация процессов перекисного окисления липидов, являющаяся результатом, с одной стороны, повышения истинного уровня процессов липопероксидации, а с другой – снижения общей антиоксидантной активности [4]. Кроме того, данные работ S.S. Signorelli et al. (2001) указывают на связь времени с момента наступления менопаузы и окислительного стресса: чем больше времени прошло, тем более выражен последний [44]. Исследователи из Нижегородской государственной медицинской академии провели анализ данных относительно процессов свободнорадикального окисления у женщин в динамике климактерия, в результате чего сделали вывод: наличие признаков оксидативного стресса в перименопаузе свидетельствует о повышенном риске развития климактерического синдрома в постменопаузе [23]. Данный факт может расцениваться как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома и требует своевременного назначения терапии препаратами с антиоксидантной активностью.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противокислительные вещества. – Л.: Наука, 1985. – 280 с.
Abramova Zh.I., Oksengendler G.I. Human and antioxidant substances. – Leningrad: Nauka, 1985. – 280 p. (in Russian)
2. Гилева В.В. Механизмы формирования полиморбидности у женщин пожилого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 25 с.
Gileva V.V. Mechanisms of formation of multimorbidity in women of elderly age: abstract of medical candidate's thesis. – St. Petersburg, 2009. – P. 25. (in Russian)
3. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П., Петрова В.А. и др. Закономерности изменений

показателей процесса пероксидации липидов у практически здоровых в различные периоды становления репродуктивной системы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 1. – С. 119–122.

Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Bardimova T.P., Petrova V.A. et al. Regularities of changes of parameters of lipid peroxidation process in apparently healthy people of different age periods of reproductive system formation // Bull. ESSC SB RAMS. – 2006. – № 1. – P. 119–122. (in Russian)

4. Звычайный М.А. Преждевременное старение женского организма при дефиците половых стероидов – патогенез, терапия и профилактика: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Челябинск, 2004. – 47 с.

Zvychainyi M.A. Women's micromegaly at the deficit of sex steroids – pathogenesis, therapy and prevention: abstract of medical doctor's thesis. – Chelyabinsk, 2004. – P. 47. (in Russian)

5. Иванов С.В. Менопауза – ключевой аспект старения: роль эпифиза // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20, № 4. – С. 19–24.

Ivanov S.V. Menopause is a key aspect of ageing: the role of the pineal gland // Advances of Gerontology. – 2007. – Vol. 20, N 4. – P. 19–24. (in Russian)

6. Колесникова Л.И., Ермолова Е.В., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В. и др. Характеристика процессов свободнорадикального окисления липидов у больных с наружным генитальным эндометриозом и эндометриоз-ассоциированным бесплодием // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 5. – С. 47–49.

Kolesnikova L.I., Ermolova E.V., Suturina L.V., Labygina A.V. et al. Characteristic of free radical lipid peroxidation processes in patients with external genital endometriosis and endometriosis-associated infertility // Bull. ESSC SB RAMS. – 2005. – N 5. – P. 47–49. (in Russian)

7. Колесникова Л.И., Корнакова Н.В., Лабыгина А.В., Петрова В.А. и др. Состояние гормонально-метаболических процессов у женщин с поликистозом яичников и бесплодием // Бюл. СО РАМН. – 2008. – № 1. – С. 21–25.

Kolesnikova L.I., Kornakova N.V., Labygina A.V., Petrova V.A. et al. State of hormonal-metabolic processes in women with polycystic ovaries and infertility // Bull. SB RAMS. – 2008. – N 1. – P. 21–25. (in Russian)

8. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В., Солодова Е.И. и др. Состояние липидного обмена у женщин с нарушениями сна в пери- и постменопаузальном периоде // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3 (1). – С. 29–31.

Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V., Solodova E.I. et al. State of lipid metabolism in women with sleep disturbances in peri- and postmenopausal periods // Bull. ESSC SB RAMS. – 2012. – N 3 (1). – P. 29–31. (in Russian)

9. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семёнова Н.В., Сутурина Л.В. и др. Патогенетическая роль мелатонина при нарушениях сна у женщин климактерического периода // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 7. – С. 117–119.

Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semyonova N.V., Suturina L.V. et al. Pathogenic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women // Bulletin of Experimental

Biology and Medicine. – 2013. – Vol. 156, N 7. – P. 117–119. (in Russian)

10. Колесникова Л.И., Протопопова Н.В., Горбатенко Д.А., Ильин В.П. Состояние процессов перекисного окисления липидов и функциональная активность системы антиоксидантной защиты у женщин, перенесших гестоз // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – № 6. – С. 10–12.

Kolesnikova L.I., Protopopova N.V., Gorbatenko D.A., Iljin V.P. Status of lipid peroxidation and functional activity of antioxidant defense system in women after preeclampsia // Bull. ESSC SB RAMS. – 2003. – N 6. – P. 10–12. (in Russian)

11. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В. и др. Оценка антиоксидантного статуса у женщин с эндокринным бесплодием // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, № 4. – С. 57–60.

Kolesnikova L.I., Semyonova N.V., Labygina A.V., Suturina L.V. et al. Estimation of antioxidant status in women with endocrine sterility // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. – 2010. – Vol. LIX, N 4. – P. 57–60. (in Russian)

12. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., Осипова Е.В. и др. Состояние репродуктивного здоровья, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у подростков, проживающих в крупном промышленном центре Ангарск // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 5. – С. 42–47.

Kolesnikova L.I., Suturina L.V., Labygina A.V., Osipova E.V. et al. State of reproductive health, lipid peroxidation processes and antioxidant system in teenagers living in large industrial center Angarsk // Bull. ESSC SB RAMS. – 2005. – N 5. – P. 42–47. (in Russian)

13. Кормош Н.Г. Физиологическая роль активных форм кислорода (субклеточный уровень) – взгляд клинициста // Рос. биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 29–35.

Kormosh N.G. Physiological role of reactive oxygen intermediates (subcellular level) – view of the clinician // Russian Biotherapeutic Journal. – 2011. – Vol. 10, N 4. – P. 29–35. (in Russian)

14. Корнакова Н.В., Даренская М.А., Лабыгина А.В., Петрова В.А. Особенности процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у женщин с бесплодием гиперандрогенного генеза // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 75–77.

Kornakova N.V., Darenskaya M.A., Labygina A.V., Petrova V.A. Features of lipid peroxidation processes – antioxidant defense in women with sterility of hyperandrogenic genesis // Bull. ESSC SB RAMS. – 2007. – N 1. – P. 75–77. (in Russian)

15. Корнакова Н.В., Колесникова Л.И., Лабыгина А.В., Петрова В.А. и др. Характеристика процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у женщин с бесплодием на фоне гиперпролактинемии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 78–80.

Kornakova N.V., Kolesnikova L.I., Labygina A.V., Petrova V.A. et al. Characteristic of lipid peroxidation processes – antioxidant defense in women with sterility

associated with hyperprolactinemia // Bull. ESSC SB RAMS. – 2007. – N 1. – P. 78–80. (in Russian)

16. Корнакова Н.В. Функциональное состояние системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита у женщин с эндокринным бесплодием: автореф. ... канд. биол. наук. – Иркутск, 2008. – 22 с.

Kornakova N.V. Functional state of lipid peroxidation – antioxidant defense system in women with endocrine infertility: abstract of biological candidate's thesis. – Irkutsk, 2008. – 22 p. (in Russian)

17. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Петрова В.А., Шевырталова О.Н. и др. Изменения процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 3. – С. 24–27.

Madaeva I.M., Kolesnikova L.I., Petrova V.A., Shevyrtalova O.N. et al. Changes of lipid peroxidation processes and antioxidant defense system in patients with obstructive sleep apnoea syndrome // Pathological Physiology and Experimental Therapy. – 2009. – N 3. – P. 24–27. (in Russian)

18. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Солодова Е.И., Семенова Н.В. Климактерический синдром и нарушения сна // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2 (2). – С. 173–177.

Madaeva I.M., Kolesnikova L.I., Solodova E.I., Semyonova N.V. Menopausal syndrome and sleep disturbances // Bull. ESSC SB RAMS. – 2012. – N 2 (2). – P. 173–177. (in Russian)

19. Мадаева И.М. Формирование адаптивных и дизадаптивных реакций метаболической системы при обструктивных нарушениях дыхания во время сна: автореф. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 2009. – 42 с.

Madaeva I.M. Formation of adaptive and dysadaptive reactions of metabolic system at obstructive sleep-disordered breathing: abstract of biological doctoral thesis. – Irkutsk, 2009. – 42 p. (in Russian)

20. Мальцева Л.И., Гафарова Е.А. Клиническое значение мелатонина в развитии климактерического синдрома // Климактерий. – 2011. – № 2. – С. 69–70.

Maltseva L.I. Gafarova E.A. Clinical significance of melatonin in the development of menopausal syndrome // Menopause. – 2011. – N 2. – P. 69–70. (in Russian)

21. Маслова М.Н. Молекулярные механизмы стресса // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2005. – № 11. – С. 1320–1328.

Maslova M.N. Molecular mechanisms of stress // Russian Physiological Journal named after I.M. Sechenov. – 2005. – N 11. – P. 1320–1328. (in Russian)

22. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Слово, 2006. – 556 с.

Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. – M.: Slovo, 2006. – 556 p. (in Russian)

23. 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. – С. 13–15.

Podgornova N.A., Grechkanev G.O. Indices of lipid peroxidation and antioxidant defense system as a prognostic index of the severity of menopausal syndrome // Russian Herald of Obstetrician-Gynaecologist. – 2010. – N 2. – P. 13–15. (in Russian)

24. Семенюк А.В., Колесникова Л.И., Куликов В.Ю., Неделькина С.В. и др. Метод оценки активности ферментов метаболизма лекарственных соединений // Клиническая лабораторная диагностика. – 1982. – № 10. – С. 607–609.

Semenyuk A.V., Kolesnikova L.I., Kulikov V.Yu., Nedelkina S.V. et al. Method of evaluation of activity of enzymes of drug compounds metabolism // Clinical Laboratory Diagnostics. – 1982. – N 10. – P. 607–609. (in Russian)

25. Смолянинова Ю.В., Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Петрова В.А. и др. Закономерности свободно-радикального окисления липидов в развитии адаптационной и дизадаптационной реакций у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 239–240.

Smolyaninova Yu.V., Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Petrova V.A. et al. Regularities of free-radical lipid peroxidation in the development of adaptive and dysadaptive reactions patients with obstructive sleep apnea syndrome // Bull. ESSC SB RAMS. – 2007. – N 1. – P. 239–240. (in Russian)

26. Суншева А.А., Стрижова Н.В., Носиков В.В., Коробейников А.П. Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиоксидантной защиты, с климактерическим синдромом и прогнозом развития // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 33–36.

Sunshcheva A.A., Strizhova N.V., Nosikov V.V., Korobeynikov A.P. Search of association of polymorphic markers of genes encoding enzymes of antioxidant defense with menopausal syndrome and prognosis of development // Obstetrics and Gynecology. – 2008. – N 2. – P. 33–36. (in Russian)

27. Хавинсон В.Н., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В. Свободнорадикальное окисление и старение. – СПб.: Наука, 2003. – 194 с.

Khavinson V.N., Barinov V.A., Arutyunyan A.V., Malinin V.V. Free-radical oxidation and ageing. – St. Petersburg: Nauka, 2003. – P. 194. (in Russian)

28. Agarwal A., Gupta S. The role of free radicals and antioxidants in female infertility and assisted reproduction // US Urology. – 2006. – P. 60–65.

29. Arora K.S., Gupta N., Singh R.A., Nagpal S. et al. Role of free radicals in menopausal distress // J. Clin. Diagn Res. – 2009. – Vol. 3. – P. 1900–1902.

30. Bednarek-Tupikowska G. Antioxidant properties of estrogens // Ginecol. Pol. – 2002. – Vol. 73 (1). – P. 61–67.

31. Bednarek-Tupikowska G., Tworowska U., Jedrychowska I., Radomska B. et al. Effects of oestradiol and oestroprogesterin on erythrocyte antioxidative enzyme system activity in postmenopausal women // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2006. – Vol. 64 (4). – P. 463–468.

32. Caire-Juvera G., Ritenbaugh C., Wactawski-Wende J., Snetselaar L.G. et al. Vitamin A and retinol intakes and the risk of fractures among participants of the

Women's Health Initiative Observational Study // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89. – P. 323–330.

33. Carr A.C., Zhu B.-Z., Frei B. Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and α -tocopherol (vitamin E) // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 349–354.

34. Chillemi R., Simpori J., Persichilli S., Minucci A. et al. Elevated levels of plasma homocysteine in postmenopausal women in Burkina Faso // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2005. – doi 10.1515/CCLM.2005.XXX.

35. Day R., Lal S.S. Supplementation effects of vitamin C and vitamin E on oxidative stress in postmenopausal diabetic women // *J. Applied Research.* – 2012. – Vol. 12 (2). – P. 108–111.

36. Delibasi T., Kockar C., Celic A., Kockar O. Antioxidant effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women // *Swiss Med. Wkly.* – 2006. – Vol. 136 (31). – P. 510–514.

37. Formelli F., Meneghini E., Cavadini E. Plasma retinol and prognosis of postmenopausal breast cancer patients // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2009. – Vol. 18. – P. 42–48.

38. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 51–88.

39. Maggio D., Polidori C., Barabania M. Low levels of carotenoids and retinol in involution osteoporosis // *Bone.* – 2006. – Vol. 38. – P. 244–248.

40. Mata-Granados J.M., Cuenca-Acedo R., Luque de Castro M.D., Quesada Gomez J.M. Lower vitamin E serum levels are associated with osteoporosis in early postmenopausal women: a cross-sectional study. – 2013. – Vol. 31 (4). – P. 455–460.

41. Mendoza C.C., Zamarripa C.A.J. Menopause induces oxidative stress [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.5772/52082>.

42. Palan P.R., Connell K., Ramirez E., Inegbenijie C. et al. Effects of menopause and hormone replacement

therapy on serum levels of coenzyme Q10 and other lipid-soluble antioxidants // *Biofactors.* – 2005. – Vol. 25 (1 4). – P. 61–66.

43. Sanchez-Rodriguez M.A., Zacarias-Flores M., Arronte-Rosales A., Correa-Muno E. et al. Menopause as risk factor for oxidative stress // *Menopause.* – 2012. – Vol. 19 (3). – P. 361–367.

44. Signorelli S.S., Neri S., Sciacchitano S., di Pino L. et al. Duration of menopause and behavior of malondialdehyde, lipids, lipoproteins and carotid wall artery intima-media thickness // *Maturitas.* – 2001. – Vol. 39. – P. 39–42.

45. Tan D.X., Manchester L.C., Terron M.P., Flores L.J. et al. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? // *J. Pineal. Res.* – 2007. – Vol. 42. – P. 28–42.

46. Valko M., Leibfritz D., Moncol D. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2007. – Vol. 39. – P. 44–84.

47. Vataserry G.T., Johnson G.J., Krezowski A.M. Changes in vitamin E concentrations in human plasma and platelets with age // *J. Amer. Coll. Nutr.* – 1983. – Vol. 2. – P. 369–375.

48. Vural P., Akgul C., Canbaz M. Effects of menopause and tibolone on antioxidants in postmenopausal women // *Ann. Clin. Biochem.* – 2005. – Vol. 42 (3). – P. 220–223.

49. Wiacek M., Zubrzycki I.Z., Bojke O., Kim H.J. Menopause and age-driven changes in blood level of fat- and water-soluble vitamins // *Climacteric.* – 2013. – Vol. 16 (6). – P. 689–699.

50. Yochum L.A., Folsom A.R., Kushi L.H. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72. – P. 476–483.

51. Ziaei S., Kazemnejad A., Zareai M. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2007. – Vol. 64 (4). – P. 204–207.

Сведения об авторах

Семёнова Наталья Викторовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: natkor_84@mail.ru)

Information about authors

Semyonova Natalya Viktorovna – candidate of biological science, scientific officer of the laboratory reproductive pathophysiology of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Timiryasev str., 16, Irkutsk, 664003; e-mail: natkor_84@mail.ru)