

Система глутатиона при нарушениях сна (обзор литературы)*

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

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

Автор, ответственный за переписку: Бричагина Анастасия Сергеевна, e-mail: tasi121212@mail.ru

Резюме

В данном обзоре рассматривается изменчивость показателей глутатионовой системы при различных патологиях сна. Современная теория сна предполагает его восстановительную функцию, в частности, наряду с глутатионовой системой, активную утилизацию потенциальных окислителей и защиту от чрезмерного окисления. В данном обзоре проведён анализ отечественной и зарубежной литературы и обобщены данные, затрагивающие аспекты функционирования глутатионовой системы при сомнологических нарушениях. При инсомнических расстройствах разными авторами установлен системный окислительный стресс за счёт снижения активности глутатионпероксидазы. Также окислительный стресс при инсомнии наблюдается в отдельных областях мозга вследствие снижения в них уровня глутатиона. Всё большую значимость приобретают исследования функционирования генов глутатионовой системы при инсомнии, полиморфизмы которых могут включать сдерживающие окисление аллели. При синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) наблюдается альтернативная картина изменений. На показатели глутатионовой системы оказывает влияние степень СОАС, где при лёгкой и средней тяжести патологии увеличение значений глутатионовой системы отражает адаптивный характер ответа. Также развитие окислительного стресса при СОАС, приводящее к нарушениям в работе глутатионовой системы, носит циклический характер. В результате у пациентов с СОАС не происходит достаточно восполнения компонентов системы глутатиона во время сна. Сложившаяся модификация не позволяет полноценно реагировать на усиление перекисных процессов и сдерживать активацию чрезмерного окисления.

Ключевые слова: глутатионовая система, окислительный стресс, инсомния, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)

Для цитирования: Бричагина А.С., Семёнова Н.В., Мадаева И.М. Система глутатиона при нарушениях сна (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 133-143. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.15.

Glutathione System in Sleep Disorders (Literature Review)

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

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

Corresponding author: Anastasiya S. Brichagina, e-mail: tasi121212@mail.ru

Abstract

This review examines the variability of the glutathione system in sleep pathologies. Modern sleep theory assumes a restorative sleep function, including active utilization of oxidants and protection from excessive oxidation. In this review article, we conducted an analysis of domestic and foreign literature and summarized data relating aspects of the functioning of the glutathione system in somnological disorders. Various authors have established systemic oxidative stress in insomnia due to reduced activity of glutathione peroxidase. Also, oxidative stress in insomnia is observed in certain areas of the brain due to a decrease in glutathione levels in them. Studies of the functioning of the glutathione system genes in insomnia, whose polymorphisms may include alleles that inhibit oxidation, are arousing interest. An alternative pattern of changes is observed in obstructive sleep apnea syndrome. The apnea stage affects the indicators of the glutathione system. The values of the glutathione system indicators increase with mild to moderate apnea. This is an adaptive response mechanism. Also, the development of oxidative stress in apnea, which leads to disorders in the glutathione system, is cyclical. As a result, people with apnea do not have sufficient replenishment of the components of the glutathione system during sleep. The existing modification does not allow to fully respond to the intensification of peroxide processes and to restrain the activation of excessive oxidation.

Key words: glutathione system, oxidative stress, insomnia, obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)

For citation: Brichagina A.S., Semenova N.V., Madaeva I.M. Glutathione System in Sleep Disorders (Literature Review). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 133-143. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.15.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАБОТЕ ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ

Каждый живой организм представляет собой относительно устойчивую динамическую систему. Динамический аспект живой системы заключается в непрерывно протекающих реакциях в организме,

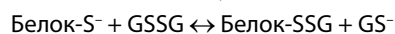
направленных как на синтез, так и на деструкцию органических веществ. Если реакции синтеза многообразны, то реакции распада, в основном, сводятся к реакциям окисления. В нормальных условиях организм способен сохранять равновесие между этими реакциями, однако неблагоприятные условия создают риск усиления

* Статья опубликована по материалам доклада на IV Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 16 октября 2020 года).

окисления, который образует этиологический фактор патогенеза большинства заболеваний [1].

Для поддержания физиологического уровня окисления существует система антиоксидантной защиты (АОЗ), способствующая ингибированию потенциальных окислителей. Среди звеньев АОЗ одну из ключевых ролей присваивают глутатионовой системе, включающей в себя как сам глутатион, так и глутатион-зависимые ферменты: глутатионредуктазу (GR), глутатионпероксидазу (GP) и глутатион-S-трансферазу (GST). Трипептид глутатион в клетке может находиться в двух формах: восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG). Часто, взаимоконвертируемые формы оценивают по отношению друг к другу для определения редокс-потенциала клетки. Физиологической нормой GSH/GSSG считается соотношение 100:1 [2]. Высокое значение соотношения GSH/GSSG может служить показателем неспецифической резистентности организма или интегральным показателем адаптивных возможностей индивида [3, 4]. Превалирование GSH обусловлено разнообразием его функций, реализация которых зависит непосредственно от локализации глутатиона в клетке. Несмотря на его различное местоположение, синтез трипептида происходит исключительно в цитоплазме. Часть глутатиона из цитоплазмы в дальнейшем переносится в митохондрии и другие органоиды клетки.

При участии глутатиона в организме реализуются защитные механизмы различных субстратов. Например, под воздействием факторов окружающей среды в организме активируются метаболические процессы, вследствие чего, количество агрессивных молекул с неспаренными электронами (потенциальных окислителей) увеличивается, как и образование GSSG. В этом случае GSSG вступает в реакцию с группами цистеина белка:



Образованная в результате s-глутатионирования дисульфидная связь (белок-SSG), являясь обратимой, защищает белки от воздействия свободных радикалов. Соответственно, количество свободных SH-групп снижается. Такой механизм формируется при развитии окислительного стресса [5]. Помимо защиты белковых молекул, данный механизм снижает активность ферментных комплексов, тем самым сокращая количество активных форм кислорода (АФК) [6]. В другом случае, избыточное образование окислителей приводит к истощению АОЗ, в том числе запасов компонентов системы глутатиона, вследствие чего белки активно подвергаются окислению, образуя вторичные агрессивные продукты реакции. Череда таких реакций порождает окислительную модификацию белков [7].

Ещё одной непрямой функцией защиты белков является включение глутатиона в глиоксалазную систему. С помощью GSH осуществляется утилизация конечных продуктов гликолиза – метилглиоксаля, глиоксаля, при накоплении которых белки и нуклеиновые кислоты подвергаются гликированию [8]. В экспериментах на мышах показано, что при онкологической патологии в клетках накапливается не только лактоилглутатион – продукт реакции GSH с метилглиоксалем, но и сам GSH, хотя содержание GSSG не увеличивается, по сравнению со здоровыми клетками [9].

Существует предположение, что высокая концентрация GSH в крови коррелирует с длительным сроком

жизни, как у животных, так и у людей [10]. Известно, что с увеличением возраста уровень GSH снижается, а соотношение GSH/GSSG сдвигается в более окисленную сторону у клеток с большим сроком жизни [11]. В связи с этим отмечают различные физиологические нормы концентрации глутатиона в разных возрастных группах [12].

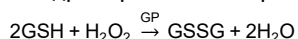
Различия в показателях глутатионовой системы были выявлены в разных популяциях мира. Американская группа исследователей в своей работе сравнивала концентрацию селена и глутатиона у людей европеоидной и негроидной рас до и после употребления добавки селена в течение 9 месяцев. Изначальные измерения выявили значительно более высокую концентрацию селена в крови у европеоидов. Через 9 месяцев, повторное измерение результатов показало увеличение концентрации селена в плазме европеоидов на 114 %, а у негроидов – на 50 %. К тому же, у европеоидов уровень глутатиона увеличился на 35 %. У негроидов концентрация глутатиона не изменилась [13]. Более низкие показатели GSH на фоне повышенного GSSG отмечаются у представительниц монголоидной расы (бурятская этническая группа) в репродуктивном периоде, перименопаузе и постменопаузе по сравнению с женщинами европеоидной расы (русская этническая группа) [14]. При обследовании подростков тофов и европеоидов установлено, что у девушек-тофов относительно сверстниц-европеоидов увеличено содержание GSSG при снижении концентраций GSH. У юношей-тофов в сравнении с ровесниками европеоидами значительно ниже уровень GSH [15]. Данные результаты предполагают расовое различие генотипов, которые, вероятно, затрагивают элементы адаптационных механизмов [16].

Помимо этнической специфичности, различие в показателях глутатионовой системы отмечено у лиц разного пола [17–20]. Интересные данные получены при исследовании гендерного аспекта функционирования системы АОЗ у юношей и девушек коренного (эвенки) и пришлого населения севера Иркутской области и областного центра (европеоиды). Результаты данного исследования демонстрируют более высокий индекс GSH/GSSG у девушек-эвенок; более низкие концентрации GSH, индекса GSH/GSSG и высокий уровень GSSG у девушек пришлого населения относительно юношей соответствующих групп. Среди коренного населения значимых различий обнаружено не было [18]. Следует отметить, что с возрастом концентрация GSH в плазме у женщин снижается, а у мужчин, наоборот, увеличивается [19]. Истощение запасов глутатиона у женщин при переходе в эстрогендефицитное состояние является одной из причин нарастания коэффициента окислительного стресса. Однако есть работы, результаты которых свидетельствуют о более высоком уровне GSSG у мужчин в андроплаузе по сравнению с женщинами менопаузального возраста, хотя коэффициент окислительного стресса у мужчин не свидетельствует о развитии у них дисбаланса между про- и антиоксидантами [20].

Антиоксидантная защита невозможна в полной мере без антиперекисных ферментов. Ферментативная защита клетки включает несколько последовательных стадий обезвреживания активных форм кислорода. Ферменты системы глутатиона участвуют в большинстве из них. Адаптивная активация системы глутатиона, связанная с повышением активности ферментов, происходит в от-

вет на снижение уровня GSH и интенсификацию свободнорадикальных процессов [21].

Глутатионпероксидазы (GP) – группа ферментов-катализаторов, главным свойством которых является восстановление гидроперекисей, с образованием воды:



Активность GP имеет прямую зависимость от концентрации GSH в клетке. Снижение концентрации восстановленного глутатиона лишает GP ряда восстановительных реакций, в которых ей отведена ведущая роль. В результате активность фермента падает [22]. Активность GP изучалась в онтогенезе у крыс. После отлучения крысят от груди активность фермента резко возрастает и достигает уровня взрослых особей. Во взрослом периоде активность фермента относительно стабильна. И только в глубокой старости активность фермента снижается, что авторы рассматривают как показатель физиологического старения [23]. В организме человека группа глутатионпероксидаз имеет 8 форм. Из них три (GP5, -7, -8) имеют остаток цистеина в активном центре, остальные пять (GP1, -2, -3, -4, -6) – остаток селеноцистеина. Последние формы называют селензависимыми, они представляют наибольший научный интерес. Морфологическое разнообразие форм обусловлено их различной специфичностью, функциями и локализацией [24]. Глутатионпероксидазу исследовали у людей разных национальностей. Из них активность фермента была ниже у людей восточной популяции, чем у европейцев. Кроме корреляций энзимов с национальностями, авторы полагают возможную зависимость концентрации фермента от состава и заболеваний крови. В этом случае, если активность фермента прописывается генетическим кодом, который, как известно, у различных этнических групп имеет специфичный набор, то его концентрация может изменяться вне зависимости от расовой принадлежности. А так как негенетические факторы, негативно влияющие на здоровье человека, обширны, концентрация GP условно не является стабильным показателем [25].

Глутатион-S-трансфераза (GST) – фермент, участвующий в реакциях детоксикации различных соединений, в том числе и в реакциях конъюгации с ксенобиотиками. В роли антиперекисного фермента GST преобразует гидроперекиси в спирты, используя в качестве кофактора глутатион:

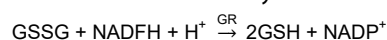


GST может находиться в клетке в составе комплексов. В частности, в стандартных физиологических условиях в клетках присутствует достаточное количество комплексов GST с TRAF2 (фактором 2, связанным с рецептором TNF- α). TRAF2, взаимодействуя с GST, выступает в качестве инактиватора активности GST. Комплекс GST с TRAF2 блокирует активность фосфотрансфераз. GST, свободный от связи с TRAF2, вступает в реакцию с фосфотрансферазами, участвуя в процессах сигналинга клетки, в том числе и сигналинга апоптоза, или с GSH, принимая участие в реакциях антиоксидантной защиты. Некоторые авторы склоняются к выводу о непосредственном участии комплекса GST с TRAF2 в регуляции клеточного цикла. Было установлено, что количество белок-белкового комплекса GST с TRAF2 снижается в клеточных фазах S, G2 и M [26]. Распад комплексов GST с TRAF2 происходит при пер-

вичном развитии окислительного стресса, в этом случае активируется пролиферация клеток. При увеличении интенсивности и продолжительности окислительного стресса происходит увеличение распада GST с TRAF2 и развивается программа апоптоза [3].

Помимо вышеперечисленных свойств GST, к ним относят контроль энергетического баланса клетки, биосинтез эйкозаноидов, гормонов и деградацию некоторых аминокислот [27].

Глутатионредуктаза (GR) является монофункциональным ферментом. Её предназначение заключается в восстановлении окисленного глутатиона:



Однако анализ многочисленных исследований предполагает участие GR в других малоизученных реакциях. Считают, что GR может выступать в качестве катализатора в других реакциях восстановления соединений с дисульфидной связью. А также незначительно проявлять трансгидрогеназную, электронтрансферазную и диафоразную активность [28].

Активность антиперекисных ферментов вносит существенный вклад в эффективность антиоксидантной защиты, при этом активность ферментов глутатионовой системы обусловлена высокой индивидуальной вариабельностью (полиморфизмом) генов, а также их экспрессией [29]. С одной стороны, это подтверждается в эксперименте на крысах, где у них показан более высокий индекс экспрессии GST в ответ на индукторы, по сравнению с другими млекопитающими (мышь, человек) [30]. С другой стороны, влияние полиморфизма генов на активность ферментов системы глутатиона было показано у азиатских женщин. Среди них функциональный GSTM1 и нефункциональный GSTT1 генотипы были связаны с более низкой антиоксидантной активностью, GP, GR и GST [31].

НАРУШЕНИЕ СНА В ПОПУЛЯЦИИ

Основой функционирования и общим свойством всех живых организмов является их способность к адаптации, в процессах которой важную роль играет сон [32]. Сон, как адаптивное состояние, определяется процессами адаптации на молекулярном уровне. Приспособительные реакции клеток сводятся к поддержанию редокс-гомеостаза, не позволяя прооксидантным молекулам количественно преобладать над своими антагонистами [33]. Постоянство параметров динамики молекулярных процессов способствует состоянию физиологической стабильности и содействует сопротивлению негативным факторам среды. Сдвиг редокс-потенциала приводит к активации адапционных механизмов, а при значительном дисбалансе к развитию патогенетических состояний. Следовательно, сохранение нормального сна является основной составляющей здоровья человека [34].

Всемирная распространенность нарушений сна была обобщена и составила от 10 до 40%, в зависимости от того, рассматривалась ли она как специфическое расстройство (5–10%) или как симптом (30%) [35]. Наиболее распространёнными сомнологическими нарушениями в современном обществе принято считать инсомнию и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [36]. Предполагаемая возможность распространения СОАС в общей популяции

варьируется от 9 до 38 %. Нарушения сомнологических показателей, обнаруженные у пациентов с апноэ, такие как бессонница, любые жалобы на бессонницу, трудности засыпания, трудности поддержания сна и раннего утреннего пробуждения, составляли 38 %, 36 %, 18 %, 42 % и 21 % соответственно. В Европейском регионе, регионе Северной и Южной Америки и западной части Тихого океана расстройство в форме бессонницы при СОАС составило 48 %, 49 % и 28 %. В Западно-Тихоокеанском регионе у пациентов с СОАС частота трудностей с засыпанием была статистически значимо ниже, чем в других регионах. По распространённости среди взрослого населения СОАС чаще встречается у пожилых и людей с высоким ИМТ, а увеличение распространения бессонницы – у людей пожилого возраста и женщин [35]. Последние данные по распространённости сомнологических нарушений в разных странах информируют о том, что в популяции населения Японии симптомы бессонницы присутствовали у 2,5 % мужчин и 2,8 % женщин [37]. В США бессонница затрагивает до 15 % населения [38]. У коренного населения Аляски нарушение в виде недостатка сна варьируется от 15 до 40 %; бессонницы – от 25 до 33 % [39]. В России трудности засыпания испытывают 17 % населения, а трудности с поддержанием сна – 13 %, из них симптомы инсомнии у женщин встречаются в два раза чаще, чем у мужчин [32].

В настоящее время многими исследованиями получены ассоциации нарушения сна с развитием патологических состояний [40]. В экспериментах на мышах было установлено, что депривация сна усугубляет воспалительный процесс в ЖКТ, тормозит восстановление в тканях и в итоге приводит к образованию язв [41]. Во время сна изменения происходят на уровне сердечно-сосудистой системы. При засыпании начинает преобладать парасимпатическая активность сердца, при пробуждении – симпатическая. Различные нарушения сна, приводящие к сокращению времени сна (менее 5 часов), увеличивают риск возникновения артериальной гипертензии [42]. На 24 % возрастает и риск возникновения рака при бессоннице, особенно у женщин [43].

Установлено, что нарушение сна, в частности его фрагментация, приводит к нарушению метаболических процессов [34]. Некоторые авторы отмечают изменения в концентрации грелина и лептина при сомнологических нарушениях, что может приводить к негативным изменениям в метаболизме глюкозы [44]. Также отмечаются изменения чувствительности клеток к инсулину, которая регулируется циркадными ритмами [45]. И чем сильнее тяжесть СОАС, тем выше риск метаболических нарушений [46].

Связующим звеном между нарушениями сна и сбоем в системе метаболизма может служить мелатонин. Сомнологические нарушения провоцируют изменения выработки мелатонина, часто его уменьшение. Мелатонин выступает не только как регулятор циркадного ритма, ему свойственно проявлять себя как антиоксидант. Благодаря последнему свойству, гормон вносит вклад в поддержание физиологического уровня окисления в организме. Следовательно, нарушение сна приводит к уменьшению содержания мелатонина, а тот, в свою очередь, может являться фактором развития нарушений молекулярных процессов [14].

Таким образом изменения в работе многих молекулярных механизмов, органов и систем при сомнологи-

ческих нарушениях уже не вызывают сомнений и свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в этом направлении.

ГЛУТАТИОНОВАЯ СИСТЕМА ПРИ ИНСОМНИИ

Сон, как неотъемлемая часть жизни, присущ всем людям и животным. Распространённость изучения сна в мире побуждает интерес учёных рассмотреть это состояние под разными углами. Среди прочего, изучаются результаты влияния сна и его нарушений не только на организм в целом (общее самочувствие, быстрота реакций и др.), но и на отдельные его компоненты: метаболические системы, содержание различных веществ и т. д.

В конце двадцатого века E. Reimund была выдвинута теория, согласно которой в состоянии сна в организме утилизируются свободные радикалы, накопившиеся в состоянии бодрствования [47]. Предполагается, что отсутствие сна приводит к интенсификации свободно-радикальных процессов, соответственно в процессе сна происходит восстановление окислительного баланса. Данная концепция является частью анаболической теории сна [48]. Это подтверждается и исследованиями L. Xie et al. [49].

Систему глутатиона при расстройствах сна рассматривают через призму окислительного стресса. Окислительный стресс – состояние, обусловленное увеличением количества прооксидантов и/или уменьшением содержания антиоксидантов [50]. Наличие окислительного стресса при инсомнии в периферической крови установили B. Liang et al. В работе авторы измеряли у пациентов уровень антиоксидантного (TAS) и оксидантного статуса (TOS) и рассчитывали индекс окислительного стресса (OSI). При таком подходе измерения подтвердилось повышение оксидативного звена и индекса ОС при инсомнических расстройствах, на фоне снижения антиоксидантного статуса. Но гендерное разделение по группам учтено не было [51].

Существует мнение о двунаправленной взаимосвязи между окислительным стрессом и сном. Гипотеза находит подтверждение в исследовании на мухах дрозофилах. У мух наличие ОС устанавливали по экспрессии генов GSTS1 и GSTO1. Известно, что экспрессия этих генов активируется при повышении АФК, а высокое содержание АФК служит предиктором развития ОС. В результате исследователи пришли к выводу, что снижение окислительного стресса в нейронах мух дикого типа уменьшает время их сна. Полученные данные позволяют предположить, что не только сон способен регулировать окислительный стресс, но и окислительный стресс способен регулировать сон [52].

Одной из первых работ по измерению активности GP вместе с концентрацией глутатиона при инсомнии в периферической крови была работа M. Gulec et al. Они обнаружили снижение активности фермента у группы пациентов с первичной бессонницей, хотя уровень глутатиона у испытуемых не различался [53]. Так как GP катализирует реакции распада гидроперекисей – первичных продуктов окисления, снижение её активности, вероятно, произошло при активации перекисных процессов. Либо, по трактовке некоторых авторов, снижение активности GP оценивается как проявление минимизации адаптивных процессов организма в условиях окислительного стресса [54]. Стоит отметить, что авторами не были учтены

гендерные различия испытуемых, но, как известно, существует разница в показателях глутатионовой системы у лиц разного пола [17].

При изучении показателей в гомогенате целого мозга, у крыс не было обнаружено развитие ОС при длительной депривации сна (96 часов). Активность СОД, GP, каталазы и МДА не имели различий в сравнении с контролем. Но уровень GSH всё-таки был ниже у крыс с депривацией [55]. В экспериментах на коре мозга крыс предположение об окислительном повреждении в результате длительного бодрствования не было доказано [56]. В исследовании на крысах в коре мозга не обнаружено конечных продуктов окисления липидов и белков. Но увеличение окислительных молекул было обнаружено при кратковременном недосыпании крыс, в то время как при длительном недосыпании таких различий обнаружено не было. По мнению авторов, это может быть связано с активацией системы антиоксидантной защиты и своевременным удалением образовавшихся окислителей [57]. Продолжая исследования коры мозга крыс, был поставлен эксперимент по измерению уровня экспрессии антиоксидантных ферментов в префронтальной коре на 33-й и 90-й постнатальный день при депривации сна. На 33-й постнатальный день экспрессия GP-1 была увеличена у крыс с депривацией сна по сравнению с контрольными крысами. Тем не менее, на 90-й постнатальный день экспрессия GP-1 у крыс депривацией и контролем были сопоставимы [58]. В другой работе группа исследователей во главе с D'Almeida провели эксперимент на крысах, дифференцируя мозг по областям. При моделировании депривации сна, они обнаружили снижение концентрации глутатиона в гипоталамусе и таламусе, хотя снижения системного глутатиона в крови людей с бессонницей тоже не выявлено [59]. Также изменения в концентрации глутатиона были обнаружены в гиппокампе мышей, лишённых сна. Там же был констатирован локальный ОС, участвующий в прогрессировании дефицита памяти [60].

Результаты недавних исследований продемонстрировали, что у менопаузальных женщин с нефункциональной GSTM1 и инсомнией выше активность GR и GST и ниже активность GP, уровни GSH и GSSG по сравнению с группой без инсомнии с тем же генотипом. А также, у женщин с инсомнией и функциональным генотипом GSTM1 уровень активности GST ниже по сравнению с пациентами с нефункциональным генотипом [61]. Также было обнаружено влияние полиморфизма гена Clock 3111T/C на уровень антиоксидантной активности у женщин в период менопаузы с бессонницей. Сравнительный анализ параметров у женщин в менопаузе основной (с инсомнией) и контрольной (без инсомнии) групп показал пониженные уровни GSH и активности GR у женщин с носителями бессонницы TT-генотипа. Носители минорного аллеля CC с инсомнией имели более низкую активность GP по сравнению с контролем. Данные изменения в глутатионовой системе при инсомнии авторы связывают со снижением уровня мелатонина, который выполняет функцию активатора GR [62]. Кроме того, показано, что антиоксидантные ферменты следуют циркадному типу экспрессии. Следовательно, нарушение сна может привести к снижению антиоксидантной защиты, а также к увеличению окислительных реакций [63].

Подводя итоги вышесказанного можно сделать вывод, что при инсомнии окислительный стресс наблюдается в периферической крови, за счёт снижения активности GP. Также при инсомнии развитие окислительного стресса происходит в мозге, за счёт снижения уровня GSH как в целом мозге, так и в отдельных его областях. При этом уровень общего глутатиона в организме остаётся неизменным. При первичной бессоннице изменения в глутатионовой системе наблюдаются в увеличении GP в коре и периферической крови. В функционировании глутатионовой системы при инсомнии ключевую роль отводят генотипам полиморфизмов генов системы антиоксидантной защиты.

ГЛУТАТИОНОВАЯ СИСТЕМА ПРИ СОАС

Роль глутатионовой системы неоспоримо важна и заключается в защите организма от различных видов стресса, спровоцированного, в том числе, высокой концентрацией активных форм кислорода (АФК). Увеличение АФК присуще людям с патологией СОАС, ведь известно, что при СОАС происходит обструкция дыхательных путей, которая сопровождается повторными циклами гипоксии во время сна [64]. Такие циклические изменения в насыщении артериальной крови кислородом могут увеличивать выработку реактивных продуктов метаболита кислорода [65]. Как следствие, высокий уровень АФК у людей с СОАС способен привести к развитию окислительного стресса и повреждению ДНК. [66].

В числе исследований свободнорадикальных процессов при СОАС встречаются такие, где процессы окисления изучали только путём оценки маркеров липопероксидации [67]. Более обширно развитие ОС решили рассмотреть M. Ntalapascha et al. В своей работе помимо показателей перекисного окисления липидов (8-изопростана и ТБК-АП), они изучали показатели антиоксидантной защиты (GSH, GSSG, активность каталазы, Cu/Zn-зависимую СОД и общую АОА) и продукты окисления белков (карбонильные группы белков). В показателях перекисного окисления липидов различий, как и в предыдущих исследованиях, обнаружено не было. Среди антиоксидантных показателей были выявлены различия в концентрациях GSH и отношения GSH/GSSG. У контрольных испытуемых уровень GSH повышался в период сна, у испытуемых с СОАС – не изменялся, что говорит о возможном нарушении анаболической функции сна. Авторы предполагают, что обструктивное апноэ во сне, возможно, протекает через путь GSH/GSSG. Показатели продуктов окисления белков и активность каталазы тоже не отличались от контрольной группы, но у группы с СОАС наблюдалась тенденция к увеличению этих показателей [68]. В другой работе было выявлено увеличение уровня окислителей и индекса окислительного стресса у людей с СОАС. Уровень общего антиоксидантного статуса и -SH групп были значительно ниже по сравнению с контрольной группой, что указывает на активацию свободнорадикальных процессов [69].

Другие исследователи определяли развитие ОС при СОАС через оценку антиоксидантных показателей. Среди антиоксидантных ферментов, участвующих в обезвреживании продуктов окисления липидов (СОД, каталаза, ферменты глутатионовой системы), не выявлено значительных различий между группой с СОАС и контролем [70]. Однако у беременных женщин активность GP зна-

чительно ниже при СОАС [71]. Не исключено, что данный результат был связан с перестройками и модифицированием путей метаболизма в организме при беременности. При исследовании системного уровня глутатиона выяснилось значительно более низкое его значение у лиц с индексом апноэ > 15. Данный показатель не зависел от состояния питания и состава тела. В связи с этим, авторы данной работы делают выводы, что степень десатурации во время сна значительно влияет на системный окислительный стресс у пациентов с СОАС независимо от состояния питания и состава тела [72].

Окислительный стресс при СОАС отличается своей периодичностью и проявляется только в периоды сна. Некоторые авторы утверждают, что ОС образуется только при тяжёлых формах СОАС по причине больших сдвигов гипоксии-реоксигенации [73]. Также известно, что состояние ОС увеличивается пропорционально тяжести СОАС [74]. Как факт, между группой с тяжёлой формой СОАС и контролем не было значимой разницы в концентрации GSH. Однако концентрации GSH в группах с лёгкой и умеренной тяжестью СОАС были статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Аналогичные результаты были получены при измерении уровня гомоцистеина [75]. Полученные результаты демонстрируют адекватный адапционный ответ данных показателей при повышении АФК и дальнейшее ослабление адапционных возможностей организма с увеличением тяжести СОАС. Эти результаты согласуются с другим исследованием, в котором у группы с СОАС уровень гомоцистеина был статистически значимо выше по сравнению с группой без СОАС. Стоит отметить, что в последнем исследуемые группы не были разделены по тяжести патологии [76]. В следующей работе различия были не только в концентрациях GSH, но и в уровнях СОД. В контрольной группе, группе СОАС и в группе СОАС в сочетании с гипертензией показатели снижались со статистической значимостью и имели обратные корреляции с индексом апноэ/гипноэ и самым низким насыщением крови кислородом [77].

В эксперименте моделирования апноэ у людей при временном недостатке кислорода увеличивались активность GP и концентрация глутатиона в периферической крови. Авторы отмечают, что GP-3 и GSH представляют собой наиболее легко мобилизуемые антиоксиданты, которые могут быть использованы в качестве инструментов для установления окислительного стресса во время гипоксии [78].

Моделирование прерывистой или устойчивой хронической гипоксии у крыс показало повышенную активность GR в варолиевом мосту и мозжечке. Так же в варолиевом мосту наблюдалось снижение общего уровня GSH после воздействия прерывистой гипоксии [79]. Антиоксидантное звено при гипоксии исследовали также в сочетании с инсомнией. В условиях 6-часовой депривации сна был повышен уровень GSH в неокортексе, стволе мозга и мозжечке. В гиппокампе процессы окисления липидов были снижены. Авторы склоняются к выводу, что кратковременная бессонница при гипоксии может служить адаптивным ответом для предотвращения ОС [80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы развития сомнологических патологий различны, как и их влияние на антиоксидантную защиту,

включая глутатионовую систему. Представленные в научном обзоре результаты многолетних исследований системы глутатиона при нарушениях сна демонстрируют высокую чувствительность показателей глутатионовой системы к дестабилизации в окислительно-восстановительном равновесии и своевременное реагирование на активацию окислительных процессов при нарушениях сна. Картина показателей варьируется в зависимости от тяжести, длительности и вида сомнологической патологии. Истощение элементов глутатионовой системы может быть причиной развития ОС при нарушениях сна на фоне интенсификации окислительных реакций.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Роль окислительного стресса в патогенезе андрологических заболеваний. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислотные грани фармакотерапевтических опций в современной андрологической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; (9): 20-37.
2. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. *Успехи биологической химии*. 2014; 54: 299-348.
3. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Dolgikh MI, Semenova NV. Adaptive reactions of lipid metabolism in indigenous and non-indigenous female individuals of tofalarian population living under extreme environmental conditions. *J Evol Biochem Physiol*. 2014; 50(5): 392-398. doi: 10.1134/S0022093014050032
4. Kolesnikova LI, Prokhorova ZV, Vlasov BY, Polyakov VM. Redox status as a metabolic stage, integrating emotional pattern and blood pressure in adolescents. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 158(1): 9-12. doi: 10.1007/s10517-014-2679-6
5. Орлов Д.С., Степовая Е.А., Рязанцева Н.В., Носарева О.Л., Иванов В.В., Шахристова Е.В. Глутатионирование белков в опухолевых клетках линии P19 при моделировании гипоксии in vitro. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015; (8-1): 130.
6. Gibson GE, Park LC, Sheu KF, Blass JP, Calingasan NY. The alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex in neurodegeneration. *Neurochem Int*. 2000; 36(2): 97-112. doi: 10.1016/s0197-0186(99)00114-x
7. Степовая Е.А., Шахристова Е.В., Рязанцева Н.В., Носарева О.Л., Якушина В.Д., Носова А.И., и др. Окислительная модификация белков и система глутатиона при модуляции редокс-статуса клеток эпителия молочной железы. *Биомедицинская химия*. 2016; 62(1): 64-68. doi: 10.18097/PBMC20166201064
8. Nikonov VV, Kursov SV, Biletskiy OV. Dicarbonyl stress: the hypothesis of cell damage in conditions of hypoxia. The trigger mechanism for the development of multiorgan dysfunction. *Emerg Med*. 2017; 4(83): 78-85. doi: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107428
9. Luengo A, Abbott KL, Davidson SM, Hosios AM, Faubert B, Chan SH, et al. Reactive metabolite production is a targetable liability of glycolytic metabolism in lung cancer. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 5604. doi: 10.1038/s41467-019-13419-4
10. Lang CA, Mills BJ, Mastropaolo W, Liu MC. Blood glutathione decreases in chronic diseases. *J Lab Clin Med*. 2000; 135: 402-532. doi: 10.1067/mlc.2000.105977
11. Павлинова Е.Б., Киршина И.А., Курмашева Е.И., Влащенко Н.Ю., Мингаирова А.Г., Савченко О.А., и др. Влияние полиморфизма гена GCLC на состояние антиоксидантной защиты у здоровых детей, проживающих в Омской области. *Пермский медицинский журнал*. 2019; 36(4): 33-38. doi: 10.17816/pmj36433-38

12. Zheng Y, Ritzenthaler JD, Burke TJ, Otero J, Roman J, Watson WH. Age-dependent oxidation of extracellular cysteine/cystine redox state (Eh (Cys/CySS)) in mouse lung fibroblasts is mediated by a decline in Slc7a11 expression. *Free Radic Biol Med.* 2018; 118: 13-22. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.026
13. Richie Jr JP, Muscat JE, Ellison I, Calcagnotto A, Kleinman W, El-Bayoumy K. Association of selenium status and blood glutathione concentrations in blacks and whites. *Nutr Cancer.* 2011; 63(3): 367-375. doi: 10.1080/01635581.2011.535967
14. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В. *Этногенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений сна в климактерическом периоде.* М.: РАН; 2019.
15. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Долгих В.В., Шенин В.А., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А., и др. Особенности процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты в различных этнических группах восточной Сибири. *Экология человека.* 2010; (2): 26-29.
16. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Лабыгина А.В., Долгих М.И., Натяганова Л.В. и др. Проблемы этноса в медицинских исследованиях (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica.* 2013; (4): 153-159.
17. Щеглова Е.Л., Высокогорский В.Е., Степанова И.П. Гендерные особенности свободнорадикальных процессов в эритроцитах подростков, злоупотреблявших алкоголем. *Современные проблемы науки и образования.* 2015; (5): 53.
18. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Dolgikh MI, Astakhova TA, Semenova NV. Gender differences in parameters of lipid metabolism and of level of antioxidants in groups of juveniles – the Evenki and the Europeans. *J Evol Biochem Physiol.* 2014; 50: 34-41. doi: 10.1134/S0022093014010058
19. Flagg EW, Coates RJ, Jones DP, Eley JW, Gunter EW, Jackson B, et al. Plasma total glutathione in humans and its association with demographic and health-related factors. *Br J Nutr.* 1993; 70(3): 797-808. doi: 10.1079/BJN19930175
20. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семёнова Н.В., Осипова Е.В., Даренская М.А. Гендерные особенности процессов свободно-радикального окисления липидов при возрастных гормонально-дефицитных состояниях. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2016; 71(3): 248-254. doi: 10.15690/vramn629
21. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В., Долгих М.И., Болотова Ц.Ц. Изучение состояния процесса липопероксидации у женщин различных этнических групп с угрозой прерывания беременности. *Acta biomedica scientifica.* 2010; (6-2): 31-33.
22. Толпыгина О.А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор). *Acta biomedica scientifica.* 2012; (2-2): 178-180.
23. Разыграев А.В., Петросян М.А., Тимасова З.Н., Таборская К.И., Полянских Л.С., Базиян Е.В. и др. Изменение активности глутатионпероксидазы в плазме и сыворотке крови крыс при постнатальном развитии и старении. *Успехи геронтологии.* 2019; 32(1-2): 38-44.
24. Разыграев А.В., Матросова М.О., Титович И.А. Роль глутатионпероксидазы в ткани эндометрия: факты, гипотезы, перспективы изучения. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017; 66(2): 104-111. doi: 10.17816/JOWD662104-111
25. Beutler E, Matsumoto F. Ethnic variation in red cell glutathione peroxidase activity. *Blood.* 1975; 46(1): 103-110. doi: 10.1182/blood.v46.1.103.103
26. De Luca A, Mei G, Rosato N, Nicolai E, Federici L, Palumbo C, et al. The fine-tuning of TRAF2-GSTP1-1 interaction: effect of ligand binding and in situ detection of the complex. *Cell Death Dis.* 2014; 5(1): 1015. doi: 10.1038/cddis.2013.529
27. Колесов С.А., Рахманов Р.С., Блинова Т.В., Страхова Л.А. Новые данные о диагностических возможностях глутатион S-трансферазы. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016; (3-4): 577-580.
28. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017; 16(4): 16-29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
29. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Гены ферментов антиоксидантной системы. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2013; 68(12): 83-88. doi: 10.15690/vramn.v68i12.865
30. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Некоторые принципы и механизмы редокс-регуляции. *Кислород и антиоксиданты.* 2009; (1): 3-64.
31. Semenova N, Madaeva I, Darenskaya M, Bairova T, Ileva K, Kolesnikova L. Antioxidant system activity in Asian menopausal women depending on the glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes. *Free Radic Biol Med.* 2019; 139(Suppl 1): 39-40.
32. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Коломейчук С.Н., Петрашова Д.А., Шаламова Е.Ю., Рагозин О.Н., и др. Роль сна и изменений ритма сна-бодрствования в адаптации к условиям Арктики. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2019; 16(2): 86-95. doi: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-86-95
33. Черенкевич С.Н., Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Голубева Е.Н. Редокс-гомеостаз биологических систем: теория и эксперимент. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2009; (2(26)): 9-11.
34. Кузнецов В.В., Шевченко Л.А. Особенности сна и циркадных ритмов при старении. *Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского (Украина).* 2019; 7(3-4): 47-56.
35. Zhang Y, Ren R, Lei F, Zhou J, Zhang J, Wing YK, et al. Worldwide and regional prevalence rates of co-occurrence of insomnia and insomnia symptoms with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2019; 45: 1-17. doi: 10.1016/j.smrv.2019.01.004
36. Полуэктов М.Г. (ред.) *Сомнология и медицина сна:* нац. рук. памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. М.: Изд-во Медфорум; 2016.
37. Kawata Y, Maeda M, Sato T, Maruyama K, Wada H, Ikeda A, et al. Association between marital status and insomnia-related symptoms: findings from a population-based survey in Japan. *Eur J Public Health.* 2020; 30(1): 144-149. doi: 10.1093/eurpub/ckz119
38. Boland E, Goldschmied J, Kayser MS, Gehrman PR. Precision Medicine for Insomnia. *Sleep Med Clin.* 2019; 14(3): 291-299. doi: 10.1016/j.jsmc.2019.04.001
39. Lombardero A, Hansen CD, Richie AE, Campbell DG, Joyce AW. A narrative review of the literature on insufficient sleep, insomnia, and health correlates in American Indian/Alaska native populations. *J Environ Public Health.* 2019; 2019: 14. doi: 10.1155/2019/4306463
40. Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Сон и контроль висцеральных функций. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2011; 97(4): 374-387.
41. Guo JS, Chau JFL, Cho CH, Koo MWL. Partial sleep deprivation compromises gastric mucosal integrity in rats. *Life Sci.* 2005; 77(2): 220-229. doi: 10.1016/j.lfs.2004.12.027
42. Gangwisch JL, Heymsfield S.B, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension.* 2006; 47(5): 833-839. doi: 10.1161/01.HYP.0000217362.34748.e0
43. Shi T, Min M, Sun C, Zhang Y, Liang M, Sun Y. Does insomnia predict a high risk of cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Sleep Res.* 2020; 29(1): 12876. doi: 10.1111/jsr.12876
44. Monjan AA. Perspective on sleep and aging. *Front Neurol.* 2010; 1: 124. doi: 10.3389/fneur.2010.00124
45. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Рунова Г.Е., Беляев Н.С., Гольдшмид А.Е. Влияние сменного графика работы на показатели метаболического здоровья. *Ожирение и метаболизм.* 2019; 16(3): 11-19. doi: 10.14341/omet10015
46. Дербенева С.А., Богданов А.Р. Особенности метаболического статуса пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019; 18(S1): 61-62.

47. Reimund E. The free radical flux theory of sleep. *Med Hypotheses*. 1994; 43(4): 231-233. doi: 10.1016/0306-9877(94)90071-X
48. Чечик Н., Рушкевич Ю., Абельская И., Лихачев С. Физиологические аспекты сна. *Наука и инновации*. 2017; 12(178): 4-8.
49. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013; 342(6156): 373-377. doi: 10.1126/science.1241224
50. Asker S, Asker M, Sarikaya E, Sunnetcioglu A, Aslan M, Demir H. Oxidative stress parameters and their correlation with clinical, metabolic and polysomnographic parameters in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(7): 11449-11455.
51. Liang B, Li YH, Kong H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(18): 2517-2522.
52. Hill VM, O'Connor RM, Sissoko GB, Irobunda IS, Leong S, Canman JC, et al. A bidirectional relationship between sleep and oxidative stress in *Drosophila*. *PLoS Biology*. 2018; 16(7): 1-22. doi: 10.1371/journal.pbio.2005206
53. Gulec M, Ozkol H, Selvi Y, Tuluze Y, Aydin A, Besiroglu L, et al. Oxidative stress in patients with primary insomnia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012; 37(2): 247-251. doi: 10.1016/j.pnpb.2012.02.011
54. Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Гаврилова О.А., Жданова Л.В., и др. Показатели редокс-статуса у подростков-монголоидов при развитии экзогенно-конституционального ожирения и жирового гепатоза. *Вопросы питания*. 2018; 87(5): 13-19. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10048
55. D'Almeida V, Hipólido DC, Azzalis LA, Lobo LL, Junqueira VB, Tufik S. Absence of oxidative stress following paradoxical sleep deprivation in rats. *Neurosci Lett*. 1997; 235(1-2): 25-28. doi: 10.1016/S0304-3940(97)00706-4
56. Cirelli C, Shaw PJ, Rechtschaffen A, Tononi G. No evidence of brain cell degeneration after long-term sleep deprivation in rats. *Brain Res*. 1999; 840(1-2): 184-193. doi: 10.1016/S0006-8993(99)01768-0
57. Gopalakrishnan A, Ji LL, Cirelli C. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress. *Sleep*. 2004; 27(1): 27-35. doi: 10.1093/sleep/27.1.27
58. Atrooz F, Liu H, Kochi C, Salim S. Early life sleep deprivation: role of oxido-inflammatory processes. *Neuroscience*. 2019; 406: 22-37. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.02.021
59. D'Almeida V, Lobo LL, Hipólido DC, de Oliveira AC, Nobrega JN, Tufik S. Sleep deprivation induces brain region-specific decreases in glutathione levels. *Neuroreport*. 1998; 9(12): 2853-2856. doi: 10.1097/00001756-199808240-00031
60. Silva RH, Abilio VC, Takatsu AL, Kameda SR, Grassl C, Chehin AB, et al. Role of hippocampal oxidative stress in memory deficits induced by sleep deprivation in mice. *Neuropharmacology*. 2004; 46(6): 895-903. doi: 10.1016/j.neuropharm.2003.11.032
61. Semenova N, Madaeva I, Bairova T, Kolesnikova L. Association lipid peroxidation and antioxidant system activity with glutathione s-transferase M1 genotype in menopausal women with insomnia. *Maturitas*. 2019; 124: 163-164. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.04.146
62. Semenova N, Madaeva I, Bairova T, Kolesnikov S, Kolesnikova L. Lipid peroxidation depends on the clock 3111T/C gene polymorphism in menopausal women with Insomnia. *Chronobiol Int*. 2019; 36(10): 1399-1408. doi: 10.1080/07420528.2019.1647436
63. Cudney LE, Sassi RB, Behr GA, Streiner DL, Minuzzi L, Moreira JC, et al. Alterations in circadian rhythms are associated with increased lipid peroxidation in females with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 17(5): 715-722. doi: 10.1017/S1461145713001740
64. Passali D, Corallo G, Yaremchuk S, Longini M, Proietti F, Passali GC, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015; 35(6): 420-425. doi: 10.14639/0392-100X-895
65. Celec P, Hodossy J, Behuliak M, Palffy R, Gardlik R, Halcak L, et al. Oxidative and carbonyl stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*. 2012; 16: 393-398. doi: 10.1007/s11325-011-0510-4
66. Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulis K. Reactive oxygen metabolites (ROMS) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2003; 7(03): 105-110. doi: 10.1055/s-2003-43071
67. Svatikova A, Wolk R, Lerman LO, Juncos LA, Greene EL, McConnell JP, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J*. 2005; 26(22): 2435-2439. doi: 10.1093/eurheartj/ehi440
68. Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A, Tsilioni I, Kostikas K, Gourgoulis K, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2013; 17(2): 549-555. doi: 10.1007/s11325-012-0718-y
69. Baysal E, Taysi S, Aksoy N, Uyar M, Celenk F, Karatas ZA, et al. Serum paraoxonase, arylesterase activity and oxidative status in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012; 16(6): 770-774.
70. Lee SD, Ju G, Choi JA, Kim JW, Yoon IY. The association of oxidative stress with central obesity in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012; 16(2): 511-517. doi: 10.1007/s11325-011-0536-7
71. Köken G, Kir Sahin F, Cosar E, Saylan F, Yilmaz N, Altuntas I, et al. Oxidative stress markers in pregnant women who snore and fetal outcome: a case control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86(11): 1317-1321. doi: 10.1080/00016340701662183
72. Čekerevac I, Jakovljević V, Živković V, Petrović M, Ćurpudija V, Novković L. Impact of severity of obstructive sleep apnea (OSA) and body composition on redox status in OSA patients. *Vojnosanitetski pregled*. 2018; 75(11): 1089-1093. doi: 10.2298/VSP161030041C
73. Papanikolaou J, Ntalapascha M, Makris D, Koukoubani T, Tsolaki V, Zakyntinos G, et al. Diastolic dysfunction in men with severe obstructive sleep apnea syndrome but without cardiovascular or oxidative stress-related comorbidities. *Ther Adv Respir Dis*. 2019; 13: 1-15. doi: 10.1177/1753466619880076
74. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Петрова В.А., Шевырталова О.Н., Шолохов Л.Ф. Изменения процессов перекисного окисления липидов и системы антиокислительной защиты у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2009; 3: 24-27.
75. Li J, Wang L, Jiang M, Mao Y, Pan X. Relationship between serum homocysteine level and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2014; 94(32): 2510-2513. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.32.007
76. Sales LV, de Bruin VMS, D'Almeida V, Pompeia S, Bueno OFA, Tufik S, et al. Cognition and biomarkers of oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Clinics*. 2013; 68(4): 449-455. doi: 10.6061/clinics/2013(04)03 77. Wang P, Li J, Cao H, Shen Y. The effect of oxidative stress on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome combined with hypertension. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 28(9): 604-606.
78. Rousseau AS, Richer C, Richard MJ, Favier A, Margaritis I. Plasma glutathione peroxidase activity as a potential indicator of hypoxic stress in breath-hold diving. *Aviat Space Environ Med*. 2006; 77(5): 551-555.
79. Ramanathan L, Gozal D, Siegel JM. Antioxidant responses to chronic hypoxia in the rat cerebellum and pons. *J Neurochem*. 2005; 93(1): 47-52. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02988.x
80. Ramanathan L, Siegel JM. Sleep deprivation under sustained hypoxia protects against oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51(10): 1842-1848. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.08.016

REFERENCES

1. Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu, Vorslov LO, Tishova YuA. Role of oxidative stress in the pathogenesis of andrological diseases. Thioctic (alpha-lipoic) acid (espa-lipon) – new edges of pharmacotherapeutic options in modern andrological practice. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018; (9): 20-37. (In Russ.)

2. Kalinina EV, Chernov NN, Novichkova MD. The role of glutathione, glutathione transferase and glutaredoxin in the regulation of redox-dependent processes. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2014; 54: 299-348. (In Russ.)
3. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Dolgikh MI, Semenova NV. Adaptive reactions of lipid metabolism in indigenous and non-indigenous female individuals of tofalarian population living under extreme environmental conditions. *J Evol Biochem Physiol*. 2014; 50(5): 392-398. doi: 10.1134/S0022093014050032
4. Kolesnikova LI, Prokhorova ZV, Vlasov BY, Polyakov VM. Redox status as a metabolic stage, integrating emotional pattern and blood pressure in adolescents. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 158(1): 9-12. doi: 10.1007/s10517-014-2679-6
5. Orlov DS, Stepovaya EA, Ryazanceva NV, Nosareva OL, Ivanov VV, Shakhristova EV. Protein glutathionylation in P19 tumor cells in *in vitro* modeling of hypoxia. *International Journal of Experimental Education*. 2015; (8-1): 130. (In Russ.)
6. Gibson GE, Park LC, Sheu KF, Blass JP, Calingasan NY. The alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex in neurodegeneration. *Neurochem Int*. 2000; 36(2): 97-112. doi: 10.1016/S0197-0186(99)00114-x
7. Stepovaya EA, Shakhristova EV, Ryazantseva NV, Nosareva OL, Yakushina VD, Nosova AI, et al. The role of oxidative protein modification and the glutathione system in modulation of the redox status of breast epithelial cells. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62(1): 64-68. doi: 10.18097/PBMC20166201064 (In Russ.)
8. Nikonov VV, Kursov SV, Biletskiy OV. Dicarbonyl stress: the hypothesis of cell damage in conditions of hypoxia. The trigger mechanism for the development of multiorgan dysfunction. *Emerg Med*. 2017; 4(83): 78-85. doi: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107428
9. Luengo A, Abbott KL, Davidson SM, Hosios AM, Faubert B, Chan SH, et al. Reactive metabolite production is a targetable liability of glycolytic metabolism in lung cancer. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 5604. doi: 10.1038/s41467-019-13419-4
10. Lang CA, Mills BJ, Mastropaolo W, Liu MC. Blood glutathione decreases in chronic diseases. *J Lab Clin Med*. 2000; 135: 402-532. doi: 10.1067/mlc.2000.105977
11. Pavlinova EB, Kirshina IA, Kurmasheva EI, Vlasenko NYU, Mingairova AG, Savchenko OA, et al. Influence of polymorphism of the gene GCLC on antioxidant defense status in healthy children of Omsk region. *Permskij medicinskij zhurnal*. 2019; 36(4): 33-38. doi: 10.17816/pmj36433-38 (In Russ.)
12. Zheng Y, Ritzenthaler JD, Burke TJ, Otero J, Roman J, Watson WH. Age-dependent oxidation of extracellular cysteine/cystine redox state (Eh (Cys/CySS)) in mouse lung fibroblasts is mediated by a decline in Slc7a11 expression. *Free Radic Biol Med*. 2018; 118: 13-22. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.026
13. Richie Jr JP, Muscat JE, Ellison I, Calcagnotto A, Kleinman W, El-Bayoumy K. Association of selenium status and blood glutathione concentrations in blacks and whites. *Nutr Cancer*. 2011; 63(3): 367-375. doi: 10.1080/01635581.2011.535967
14. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Madaeva IM, Semenova NV. *Ethnogenetic and molecular-metabolic aspects of sleep disturbances in the menopause*. M.: Russian Academy of Sciences; 2019. (In Russ.)
15. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Dolgikh VV, Shenin VA, Osipova EV, Grebenkina LA, et al. Specific features of the processes of lipid peroxidation – antioxidant protection in various ethnic groups of East Siberia. *Ekologiya cheloveka*. 2010; (2): 26-29. (In Russ.)
16. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Labygina AV, Dolgikh MI, Natyaganova LV, et al. The ethnoses in medical researches (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; (4): 153-159. (In Russ.)
17. Scheglova EL, Vysokogorsky VE, Stepanova IP. Gender features of free radical processes in red blood cells of adolescents who abuse alcohol. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; (5): 53. (In Russ.)
18. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Dolgikh MI, Astakhova TA, Semenova NV. Gender differences in parameters of lipid metabolism and of level of antioxidants in groups of juveniles – the Evenki and the Europeans. *J Evol Biochem Physiol*. 2014; 50: 34-41. doi: 10.1134/S0022093014010058
19. Flagg EW, Coates RJ, Jones DP, Eley JW, Gunter EW, Jackson B, et al. Plasma total glutathione in humans and its association with demographic and health-related factors. *Br J Nutr*. 1993; 70(3): 797-808. doi: 10.1079/BJN19930175
20. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Osipova EV, Darenskaya MA. Gender features of radical oxidation of lipids in menopausal women and men in andropause. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2016; 71(3): 248-254. doi: 10.15690/vramn629 (In Russ.)
21. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Osipova EV, Dolgikh MI, Bolotova CC. Study of lipid peroxidation process at various ethnic groups of women with threatened miscarriage. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; (6-2): 31-33. (In Russ.)
22. Tolpygina OA. Role of glutathione in the antioxidant defense system (review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2012; (2-2): 178-180. (In Russ.)
23. Razygraev AV, Petrosyan MA, Tumasova ZN, Taborskaya KI, Polyanskikh LS, Baziian EV, et al. Activity of glutathione peroxidase in rat blood plasma and serum: postnatal and aging-associated alterations. *Uspekhi gerontologii*. 2019; 32(1-2): 38-44. (In Russ.)
24. Razygraev AV, Matrosova MO, Titovich IA. Significance of glutathione peroxidases in endometrium function facts, hypotheses and research perspectives. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2017; 66(2): 104-111. doi: 10.17816/JOWD662104-111 (In Russ.)
25. Beutler E, Matsumoto F. Ethnic variation in red cell glutathione peroxidase activity. *Blood*. 1975; 46(1): 103-110. doi: 10.1182/blood.v46.1.103.103
26. De Luca A, Mei G, Rosato N, Nicolai E, Federici L, Palumbo C, et al. The fine-tuning of TRAF2-GSTP1-1 interaction: effect of ligand binding and *in situ* detection of the complex. *Cell Death Dis*. 2014; 5(1): 1015. doi: 10.1038/cddis.2013.529
27. Kolesov SA, Rakhmanov RS, Blinova TV, Strakhova LA. New data on diagnostic capabilities of cytosolic glutathione S-transferases. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij*. 2016; (3-4): 577-580. (In Russ.)
28. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiological view. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16(4): 16-29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29 (In Russ.)
29. Kolesnikova LI, Bairova TA, Pervushina OA. Genes of antioxidant enzymes. *Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk*. 2013; 68(12): 83-88. doi: 10.15690/vramn.v68i12.865 (In Russ.)
30. Zenkov NK, Menshchikova EB. Some principles and mechanisms of redox regulation. *Kislород i antioxidanty*. 2009; (1): 3-64. (In Russ.)
31. Semenova N, Madaeva I, Darenskaya M, Bairova T, Levleva K, Kolesnikova L. Antioxidant system activity in Asian menopausal women depending on the glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes. *Free Radic Biol Med*. 2019; 139(Suppl 1): 39-40.
32. Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Kolomeychuk SN, Petrashova DA, Shalamova EY, Ragozin ON, et al. The role of sleep and sleep-wake rhythm changes in the arctic adaptation. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki*. 2019; 16(2): 86-95. doi: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-86-95 (In Russ.)
33. Cherenkevich SN, Martinovich GG, Martinovich IV, Golubeva EN. Redox homeostasis of biological systems: theory and practice. *Journal of the Grodno State Med University*. 2009; (2(26)): 9-11. (In Russ.)
34. Kusnetsov VV, Schevchenko LA. Special features of sleep and circadian rhythms in aging. *The Journal of Neuroscience of B.M. Mankovskiy*. 2019; 7(3-4): 47-56. (In Russ.)
35. Zhang Y, Ren R, Lei F, Zhou J, Zhang J, Wing YK, et al. Worldwide and regional prevalence rates of co-occurrence of insomnia and insomnia symptoms with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2019; 45: 1-17. doi: 10.1016/j.smrv.2019.01.004

36. Poluektov MG (ed.) *Somnology and sleep medicine. National manual in memory of A.M. Vein and Ya.I. Levin*. M.: Medforum; 2016. (In Russ.)
37. Kawata Y, Maeda M, Sato T, Maruyama K, Wada H, Ikeda A, et al. Association between marital status and insomnia-related symptoms: findings from a population-based survey in Japan. *Eur J Public Health*. 2020; 30(1): 144-149. doi: 10.1093/eurpub/ckz119
38. Boland E, Goldschmied J, Kayser MS, Gehrman PR. Precision Medicine for Insomnia. *Sleep Med Clin*. 2019; 14(3): 291-299. doi: 10.1016/j.jsmc.2019.04.001
39. Lombardero A, Hansen CD, Richie AE, Campbell DG, Joyce AW. A narrative review of the literature on insufficient sleep, insomnia, and health correlates in American Indian/Alaska native populations. *J Environ Public Health*. 2019; 2019: 14. doi: 10.1155/2019/4306463
40. Pigarev IN, Pigareva ML. The sleep and the visceral function control. *Russian journal of physiology*. 2011; 97(4): 374-387. (In Russ.)
41. Guo JS, Chau JFL, Cho CH, Koo MWL. Partial sleep deprivation compromises gastric mucosal integrity in rats. *Life Sci*. 2005; 77(2): 220-229. doi: 10.1016/j.lfs.2004.12.027
42. Gangwisch JL, Heymsfield S.B, Boden-Albala B, Buys RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 2006; 47(5): 833-839. doi: 10.1161/01.HYP.0000217362.34748.e0
43. Shi T, Min M, Sun C, Zhang Y, Liang M, Sun Y. Does insomnia predict a high risk of cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Sleep Res*. 2020; 29(1): 12876. doi: 10.1111/jsr.12876
44. Monjan AA. Perspective on sleep and aging. *Front Neurol*. 2010; 1: 124. doi: 10.3389/fneur.2010.00124
45. Tsvetkova ES, Romantsova TI, Runova GE, Beliaev NS, Goldshmid AE. The influence of shift work on metabolic health. *Journal obesity and metabolism*. 2019; 16(3): 11-19. doi: 10.14341/omet10015 (In Russ.)
46. Derbeneva SA, Bogdanov AR. Features of the metabolic status of patients with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019; 18(S1): 61-62. (In Russ.)
47. Reimund E. The free radical flux theory of sleep. *Med Hypotheses*. 1994; 43(4): 231-233. doi: 10.1016/0306-9877(94)90071-X
48. Chechuk N, Rushkevich Y, Abelskaya I, Likhachev S. Physiological aspects of sleep. *Nauka i innovacii*. 2017; 12(178): 4-8. (In Russ.)
49. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013; 342(6156): 373-377. doi: 10.1126/science.1241224
50. Asker S, Asker M, Sarikaya E, Sunnetcioglu A, Aslan M, Demir H. Oxidative stress parameters and their correlation with clinical, metabolic and polysomnographic parameters in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(7): 11449-11455.
51. Liang B, Li YH, Kong H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(18): 2517-2522.
52. Hill VM, O'Connor RM, Sissoko GB, Irobunda IS, Leong S, Canman JC, et al. A bidirectional relationship between sleep and oxidative stress in *Drosophila*. *PLoS Biology*. 2018; 16(7): 1-22. doi: 10.1371/journal.pbio.2005206
53. Gulec M, Ozkol H, Selvi Y, Tuluze Y, Aydin A, Besiroglu L, et al. Oxidative stress in patients with primary insomnia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012; 37(2): 247-251. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.02.011
54. Kolesnikova LI, Rychkova LV, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Gavrilova OA, Zhdanova LV, et al. Redox status parameters in adolescent mongoloids with exogenously constitutional obesity and fatty hepatosis. *Voprosy pitaniya*. 2018; 87(5): 13-19. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10048 (In Russ.)
55. D'Almeida V, Hipólido DC, Azzalis LA, Lobo LL, Junqueira VB, Tufik S. Absence of oxidative stress following paradoxical sleep deprivation in rats. *Neurosci Lett*. 1997; 235(1-2): 25-28. doi: 10.1016/S0304-3940(97)00706-4
56. Cirelli C, Shaw PJ, Rechtschaffen A, Tononi G. No evidence of brain cell degeneration after long-term sleep deprivation in rats. *Brain Res*. 1999; 840(1-2): 184-193. doi: 10.1016/S0006-8993(99)01768-0
57. Gopalakrishnan A, Ji LL, Cirelli C. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress. *Sleep*. 2004; 27(1): 27-35. doi: 10.1093/sleep/27.1.27
58. Atrooz F, Liu H, Kochi C, Salim S. Early life sleep deprivation: role of oxido-inflammatory processes. *Neuroscience*. 2019; 406: 22-37. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.02.021
59. D'Almeida V, Lobo LL, Hipólido DC, de Oliveira AC, Nobrega JN, Tufik S. Sleep deprivation induces brain region-specific decreases in glutathione levels. *Neuroreport*. 1998; 9(12): 2853-2856. doi: 10.1097/00001756-199808240-00031
60. Silva RH, Abilio VC, Takatsu AL, Kameda SR, Grassl C, Chehin AB, et al. Role of hippocampal oxidative stress in memory deficits induced by sleep deprivation in mice. *Neuropharmacology*. 2004; 46(6): 895-903. doi: 10.1016/j.neuropharm.2003.11.032
61. Semenova N, Madaeva I, Bairova T, Kolesnikova L. Association lipid peroxidation and antioxidant system activity with glutathione s-transferase M1 genotype in menopausal women with insomnia. *Maturitas*. 2019; 124: 163-164. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.04.146
62. Semenova N, Madaeva I, Bairova T, Kolesnikov S, Kolesnikova L. Lipid peroxidation depends on the clock 3111T/C gene polymorphism in menopausal women with Insomnia. *Chronobiol Int*. 2019; 36(10): 1399-1408. doi: 10.1080/07420528.2019.1647436
63. Cudney LE, Sassi RB, Behr GA, Streiner DL, Minuzzi L, Moreira JC, et al. Alterations in circadian rhythms are associated with increased lipid peroxidation in females with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 17(5): 715-722. doi: 10.1017/S1461145713001740
64. Passali D, Corallo G, Yaremchuk S, Longini M, Proietti F, Passali GC, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015; 35(6): 420-425. doi: 10.14639/0392-100X-895
65. Celec P, Hodosy J, Behuliak M, Palfy R, Gardlik R, Halcak L, et al. Oxidative and carbonyl stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*. 2012; 16: 393-398. doi: 10.1007/s11325-011-0510-4
66. Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulis KI. Reactive oxygen metabolites (ROMS) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2003; 7(03): 105-110. doi: 10.1055/s-2003-43071
67. Svatikova A, Wolk R, Lerman LO, Juncos LA, Greene EL, McConnell JP, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J*. 2005; 26(22): 2435-2439. doi: 10.1093/eurheartj/ehi440
68. Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A, Tsiloni I, Kostikas K, Gourgoulis K, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2013; 17(2): 549-555. doi: 10.1007/s11325-012-0718-y
69. Baysal E, Taysi S, Aksoy N, Uyar M, Celenk F, Karatas ZA, et al. Serum paraoxonase, arylesterase activity and oxidative status in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012; 16(6): 770-774.
70. Lee SD, Ju G, Choi JA, Kim JW, Yoon IY. The association of oxidative stress with central obesity in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012; 16(2): 511-517. doi: 10.1007/s11325-011-0536-7
71. Köken G, Kir Sahin F, Cosar E, Saylan F, Yilmaz N, Altuntas I, et al. Oxidative stress markers in pregnant women who snore and fetal outcome: a case control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86(11): 1317-1321. doi: 10.1080/00016340701662183
72. Čekerevac I, Jakovljević V, Živković V, Petrović M, Čupurdija V, Novković L. Impact of severity of obstructive sleep apnea (OSA) and body composition on redox status in OSA patients. *Vojnosanitetski pregled*. 2018; 75(11): 1089-1093. doi: 10.2298/VSP161030041C

73. Papanikolaou J, Ntalapascha M, Makris D, Koukoubani T, Tsolaki V, Zakyntinos G, et al. Diastolic dysfunction in men with severe obstructive sleep apnea syndrome but without cardiovascular or oxidative stress-related comorbidities. *Ther Adv Resp Dis*. 2019; 13: 1-15. doi: 10.1177/1753466619880076
74. Madayeva IM, Kolesnikova LI, Petrova VA, Shevyrtalova ON, Sholokhov LF. Changes in the processes of the lipid peroxidation and antioxidant defense system in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2009; 3: 24-27. (In Russ.)
75. Li J, Wang L, Jiang M, Mao Y, Pan X. Relationship between serum homocysteine level and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2014; 94(32): 2510-2513. doi: 10.3760/cma.j.isn.0376-2491.2014.32.007
76. Sales LV, de Bruin VMS, D'Almeida V, Pompeia S, Bueno OFA, Tufik S, et al. Cognition and biomarkers of oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Clinics*. 2013; 68(4): 449-455. doi: 10.6061/clinics/2013(04)03
77. Wang P, Li J, Cao H, Shen Y. The effect of oxidative stress on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome combined with hypertension. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 28(9): 604-606.
78. Rousseau AS, Richer C, Richard MJ, Favier A, Margaritis I. Plasma glutathione peroxidase activity as a potential indicator of hypoxic stress in breath-hold diving. *Aviat Space Environ Med*. 2006; 77(5): 551-555.
79. Ramanathan L, Gozal D, Siegel JM. Antioxidant responses to chronic hypoxia in the rat cerebellum and pons. *J Neurochem*. 2005; 93(1): 47-52. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02988.x
80. Ramanathan L, Siegel JM. Sleep deprivation under sustained hypoxia protects against oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51(10): 1842-1848. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.08.016

Сведения об авторах

Брицагина Анастасия Сергеевна – аспирант, лаборант-исследователь лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tasi1212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1055-4608>

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, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, руководитель Сомнологического центра, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: nightchild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Information about the authors

Anastasiya S. Brichagina – Postgraduate, Research Assistant at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tasi1212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1055-4608>

Natalya V. Semanova – 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.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Director of Somnological Centre, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nightchild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Статья получена: 10.06.2020. Статья принята: 03.09.2020. Статья опубликована: 26.10.2020.

Received: 10.06.2020. Accepted: 03.09.2020. Published: 26.10.2020.