

Свободнорадикальное окисление при нарушениях сна в андро- и менопаузе (обзор литературы)

Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И.

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

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

Резюме

В данном обзоре представлены данные об изменениях физиологии сна при репродуктивном старении. Отмечено, что основными нарушениями сна являются инсомнические расстройства и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Представлены результаты зарубежных и отечественных исследований в области свободнорадикального окисления при депривации сна на животных моделях, свидетельствующие о зависимости процессов от длительности депривации сна. Наибольшее количество исследований свободнорадикальных процессов на человеке с сомнологической патологией проведено при изучении СОАС. Биоматериалом для определения параметров свободнорадикального окисления могут быть кровь, моча, слюна, конденсат выдыхаемого воздуха. Показано, что интенсивность окислительного стресса зависит от степени тяжести СОАС, о чём свидетельствуют положительные корреляции уровня активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, продуктов окисления белков и карбонильных групп с индексом апноэ/гипопноэ, определяя развитие не только окислительного, но и карбонильного стресса у пациентов с тяжёлой степенью СОАС. Такие биомаркеры, как тиоредоксин, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза и восстановленное железо показали более устойчивую связь между повышенным окислительным стрессом и СОАС. Несмотря на полученные результаты, вопрос об ассоциации окислительного стресса и гипоксии при СОАС остаётся дискуссионным, что связано с полученными противоположными результатами некоторых исследований. Инсомния, встречающаяся в основном у лиц женского пола, сопровождается высоким содержанием уровня конечных продуктов перекисного окисления липидов со снижением активности таких антиоксидантов, как параоксоназа, ферментативное звено глутатионовой системы. Наравне с этим у менопаузальных женщин отмечается низкий уровень мочевой кислоты, коррелирующий с высокими баллами Питтсбургского опросника индекса качества сна. Последними исследованиями выявлена ассоциация активности системы «липเปอร์оксидация – антиоксиданты» и полиморфизма 3111T/C гена Clock у менопаузальных женщин европеоидной расы, свидетельствующая о защитной роли минорного аллеля.

Ключевые слова: окислительный стресс, карбонильный стресс, нарушения сна, андропауза, менопауза

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

Free Radical Oxidation and Sleep Disorders in Andro- and Menopause (Literature Review)

Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I.

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

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

Abstract

This review presents data on changes in the physiology of sleep during reproductive aging. It is noted that insomnia and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) are the main sleep disorders. The results of foreign and domestic studies in the field of free radical oxidation during sleep deprivation in animal models are presented, indicating the dependence of processes on the duration of sleep deprivation. The largest number of studies of free radical processes in a person with somnological pathology was carried out in the study of OSAS. Blood, urine, saliva, condensate of exhaled air can be biomaterial for determining the parameters of free radical oxidation. It was shown that the intensity of oxidative stress depends on the severity of OSAS, as evidenced by the positive correlation of the level of active products of thiobarbituric acid, the products of oxidation of proteins and carbonyl groups with the apnea/hypopnea index, determining the development of not only oxidative, but also carbonyl stress in patients with a severe degree OSAS. Biomarkers such as thioredoxin, malondialdehyde, superoxide dismutase, and reduced iron have shown a more stable relationship between increased oxidative stress and OSA. Despite the results obtained, the question of the association of oxidative stress and hypoxia in OSA remains debatable, which is associated with the opposite results of some studies. Insomnia, which occurs mainly in females, is accompanied by a high level of end products of lipid peroxidation with a decrease in the activity of antioxidants such as paraoxonase, an enzymatic component of the glutathione system. Along with this, menopausal women present low levels of uric acid, which correlates with high scores of the Pittsburgh sleep quality index questionnaire. Recent studies have identified an association between the activity of the «lipoperoxidation – antioxidants» system and the Clock 3111T/C gene polymorphism in menopausal Caucasian women, indicating the protective role of the minor allele.

Key words: oxidative stress, carbonyl stress, sleep disorders, andropause, menopause

For citation: Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. Free Radical Oxidation and Sleep Disorders in Andro- and Menopause (Literature Review). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 31-41. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.4

СОН И ЕГО НАРУШЕНИЯ В АНДРО- И МЕНОПАУЗЕ

Сон представляет собой жизненно необходимое физиологическое состояние с периодической сменой бодрствования и характеризующееся у человека отсутствием сознательной психической деятельности, а также значительным снижением реакций на внешние раздражители. Ежедневно человек проходит ряд функциональных состояний, имеющих различные психофизиологические, моторно-физиологические и поведенческие характеристики. К данным состояниям относятся напряжённое бодрствование, дремота, неглубокий медленный сон, глубокий медленный сон и быстрый сон. Полноценность сна, в состоянии которого человек проводит около трети всей жизни, определяет общий уровень здоровья и качества жизни, измеряемые в показателях социального, психического, эмоционального и физического благополучия [1].

Известно, что течение континуума «сон – бодрствование» с последующей дизрегуляцией интегративных механизмов сна меняется с наступлением возрастного андроген- и эстрогенного дефицита с изменением направленности и выраженности большинства физиологических и биохимических процессов, прямо или опосредованно связанных с этими состояниями. Так, в регуляцию процессов сна вовлечены тормозные медиаторы, нейрохимические факторы сна, гормоны, пептиды, а также большая группа нейромедиаторов, присутствующие во внеклеточном пространстве, ликворе и крови. Сон у людей с наступлением дефицита половых стероидов претерпевает изменения, представленные фрагментацией сна, удлинением латентного периода, увеличением числа спонтанных пробуждений, что приводит к увеличению времени бодрствования в течение ночи и нахождения в постели после утреннего пробуждения. Процентная представленность поверхностных стадий сна и редукция глубоких стадий медленно-волнового сна увеличиваются до 5–10 % от общей продолжительности сна. При этом смещается представленность I стадии фазы медленного сна, а также отмечается слабая тенденция к увеличению фазы быстрого сна ко второй половине ночи [2]. Следует отметить влияние гендерного признака на структуру сна с возрастом. Так, у женщин по сравнению с мужчинами сон более фрагментирован, хуже эффективность сна, более нарушена сегментарная организация сна, о чём свидетельствует большая продолжительность I стадии фазы медленного сна и меньшая представленность фазы быстрого сна и глубоких стадий медленно-волнового сна [3]. Причиной таких особенностей могут быть изменения в секреции таких гормонов, как эстрогены, прогестерон, кортизол у женщин с наступлением менопаузы. Исследованиями с проведением заместительной гормональной терапии показано, что эстрогены оказывают влияние на длительность фазы быстрого сна, увеличивая её, латенцию ко сну с её уменьшением, количество спонтанных пробуждений за ночь, что значительно увеличивает общую продолжительность сна [4]. Возрастное снижение прогестерона также может способствовать увеличению длительности засыпания. Это объясняется его прямым седативным эффектом через стимуляцию бензодиазепиновых рецепторов, что приводит к продукции важнейшего тормозного медиатора головного мозга – гамма-аминомасляной кислоты [5]. Кортизол, уровень которого повышается при дефиците половых стероидов, способствует низкой эффективности сна с сокращением длительности II, III и IV стадий сна [6].

В настоящее время отмечается существенный рост нарушений цикла «сон – бодрствование», являющихся, в свою очередь, причиной когнитивных расстройств в виде рассеянности внимания, снижения способности к запоминанию, раздражительности и нарушению социальных взаимодействий. Пациенты с умеренными когнитивными расстройствами наиболее часто предъявляют жалобы на повышенную дневную сонливость, нарушение циркадианного ритма «сон – бодрствование», инсомнию, нарушение дыхания во сне, парасомнии [7]. Сомнологическая патология широко распространена среди населения при репродуктивном старении, достигая более 60 % в данном возрастном периоде. Наиболее частыми нарушениями сна при дефиците половых стероидов являются инсомния и СОАС [8].

Инсомния – клинический синдром с наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих, несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна, и проявляющихся нарушениями дневной деятельности различного вида [1] – чаще выявляется у женщин, причём гендерные различия по распространённости данной сомнологической патологии становятся более значимыми с возрастом [9]. Результаты проведённых к настоящему времени исследований не показали однозначность основных симптомов инсомнии у женщин в менопаузе. Так, результаты одних исследований продемонстрировали затруднённое засыпание в качестве главного симптома инсомнических нарушений у женщин в постменопаузе [10]. Согласно другим научным работам, в которых изучались жалобы на нарушения сна в зависимости от фазы климактерического периода, показано большее количество ночных пробуждений в постменопаузе без различий в отношении трудностей засыпания, утренней и дневной усталости между перименопаузой [11]. Более того, при оценке инсомнических жалоб в зависимости от этнической принадлежности выявлена большая частота трудностей засыпания и трудностей утренних пробуждений в перименопаузе, а также большее количество частых ночных пробуждений в постменопаузе у женщин европеоидной расы, в то время, как у представительниц монголоидной расы не обнаружено каких-либо различий по структуре инсомнических нарушений между фазами климактерия [12]. Важная роль в патогенезе инсомнии у менопаузальных женщин отводится вазомоторным симптомам, наличие которых в 1,85 раза увеличивает риск ночных пробуждений [13]. При выраженных вазомоторных реакциях данные полисомнографического мониторинга указывают на уменьшение эффективности сна, изменение его «архитектуры» и более продолжительное время бодрствования в течение ночи [14]. Депрессия, в патогенезе которой ключевая роль принадлежит нарушению работы серотонинергических мозговых систем, является ещё одним фактором, играющим весомую роль в развитии инсомнических расстройств у менопаузальных женщин [15].

Это связано с тем, что женские половые гормоны обладают нейропротективной ролью, влияют на синтез и метаболизм моноаминов, в т. ч. серотонина, участвуют в созревании многих мозговых функций [16]. При исследовании ассоциации депрессивных расстройств и инсомнических нарушений у женщин в постменопаузе была выявлена взаимосвязь не только с трудностями

засыпания и ранними утренними пробуждениями [13], но и ночными пробуждениями [17].

СОАС – состояние, при котором регистрируются повторяющиеся эпизоды полной или частичной обструкции верхних дыхательных путей во время сна, с полным или частичным прекращением ороназального потока дыхания длительностью не менее 10 секунд [1]. Частота встречаемости СОАС у женщин в 2–8 раз ниже, чем среди мужчин, однако с наступлением репродуктивного старения гендерные различия в отношении встречаемости данной патологии «стираются» [18]. Причиной этого, во-первых, является снижение у менопаузальных женщин прогестерона, являющегося дыхательным аналептиком [19], во-вторых, развивающееся в условиях эстрогенного дефицита ожирение, представляющее собой один из важных факторов развития СОАС, с накоплением подкожного жира в области грудной клетки и шеи, повышая риск коллапса верхних дыхательных путей [20]. В-третьих, результаты последних исследований продемонстрировали, что ещё одними факторами риска развития СОАС у женщин с дефицитом половых стероидов могут быть вазомоторные симптомы [21]. Кроме того, как у мужчин, так и у женщин с возрастом увеличивается количество окологлоточной жировой ткани, а также сопротивление мышц и связок, отмечается уменьшение диаметра глотки со снижением глоточного рефлекса [22]. Таким образом, возрастные изменения структуры и функционального состояния верхних дыхательных путей являются факторами, способствующими развитию СОАС, увеличивая распространённость данной сомнологической патологии у лиц с андроген- и эстрогендефицитом.

Нарушения сна при дефиците половых стероидов часто связывают с мышечно-скелетным болевым синдромом, имеющим хронический характер и характеризующимся локальной болезненностью и скованностью мышц всего тела. Данный синдром носит название фибромиалгии и больше распространён среди женского населения. При фибромиалгии наблюдается повышенная мышечная утомляемость, усиливающаяся на фоне проведения различных физических упражнений, отмечаются депрессивные симптомы, тревожность, когнитивные нарушения. Пациент, страдающий данным синдромом, имеет проблемы с засыпанием и частые ночные пробуждения. В патогенезе фибромиалгии важная роль принадлежит веществу P, который является центральным ноцицептивным нейропептидом в головном мозге. Повышение его уровня влечёт за собой снижение содержания серотонина и дофамина в центральной нервной системе, что, в свою очередь, приводит к хронизации болевого синдрома, а также появлению депрессивной симптоматики. Структура сна у пациентов с фибромиалгией нарушена, о чём свидетельствует уменьшение продолжительности глубоких стадий сна и присутствие на электроэнцефалограмме альфа-ритма во время медленноволнового сна [1].

Гетерогенность возрастных изменений в цикле «сон – бодрствование» и многофакторность их регуляции является одной из причин противоречивых данных и взаимоисключающих гипотез о нейрохимических профилях возрастной модуляции нейробиологических маркеров нарушений сна, что требует поиска новых эндогенных факторов, включённых в клеточные и молекулярные механизмы регуляции процессов сна и их взаимосвязь с интегративной деятельностью сомногенных структур мозга.

ДЕПРИВАЦИЯ СНА И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ

К настоящему времени накоплено достаточное количество данных, подтверждающих свободнорадикальную теорию старения, согласно которой изменения в метаболизме белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, водно-электролитного обмена происходят по причине развития окислительного стресса. Возрастзависимое развитие дисбаланса между прооксидантами и антиоксидантами может способствовать поражению тканей всего организма, в том числе и клеток головного мозга, что может приводить к нарушению деятельности нейромедиаторов, в частности, мелатонина и изменению интегративной деятельности мозговых структур [23]. В связи с этим, как в России, так и за рубежом на протяжении более 20 лет проводятся научные исследования, оценивающие взаимосвязь окислительного стресса и депривации сна не только в эксперименте, но и с участием людей.

Первое предположение о возможной аккумуляции свободных радикалов и токсичных продуктов процессов липопероксидации в организме во время бодрствования с их инактивацией во время глубокого сна было высказано в 1994 году. По мнению исследователя, во сне снижается скорость их образования с одновременным повышением эффективности работы системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [24]. Для подтверждения этой гипотезы были проведены ряд экспериментальных исследований с определением параметров процессов липопероксидации и системы АОЗ в тканях таких органов, как головной мозг, скелетные мышцы, печень. Высокое содержание в мембранах клеток головного мозга полиненасыщенных жирных кислот определяет его высокую чувствительность к развитию окислительного стресса, развивающегося при дефиците сна [25]. Анализ литературных экспериментальных данных свидетельствует о зависимости параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» от длительности депривации сна. Так, при депривации сна в течение 6 часов в коре головного мозга, стволе мозга, базальных отделах переднего мозга отмечается повышение уровня восстановленной формы глутатиона при одновременном повышении активности глутатионпероксидазы в мозжечке и гиппокампе [26]. Лишение сна на 48 и 72 часа влечёт за собой повышение уровня малонового диальдегида по сравнению с 24 и 96 часами депривации [27]. При 5–10-дневном отсутствии сна в гиппокампе и стволе мозга отмечается снижение активности Cu/Zn-супероксиддисмутазы [28]. При депривации сна в 1–2 недели в головном мозге, печени и скелетных мышцах не обнаружено каких-либо изменений активности Mn- и Cu/Zn-супероксиддисмутазы, не выявлено значимых различий в уровнях активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, а также продуктов окисления белков [29].

Свободнорадикальное окисление на животных моделях активно изучают и при СОАС. Так, создавая у крыс 12-секундные остановки дыхания каждую минуту в течение 1 часа, исследователями не было выявлено изменение уровней малонового диальдегида как у особей женского, так и мужского пола, однако отмечалось повышение продуктов окисления белков и конечных продуктов гликозилирования в обеих гендерных группах, свидетельствующее о развитии не только окислительного, но и карбонильного стресса [30]. Наравне с этим, экспери-

ментальными исследованиями было показано, что образующиеся в большем количестве при гипоксии, а также в процессе старения активные формы кислорода, способны приводить к снижению экспрессии и/или структурной модификации металлопептидаз, таких как неприлизин, неприлизин 2, эндотелин-превращающие ферменты 1 и 2, регулирующие некоторые нейропептиды и являющиеся основными ферментами, разрушающими β -амилоид [31]. Было продемонстрировано, что экспрессия мРНК неприлизина после гипоксии в нейронах гиппокампа и коры головного мозга мышей снижается. Кроме того, после гипоксии обнаружено увеличение деметиляции гистона H3 лизина 9 и снижение ацетилирования гистонов H3 в области промотора гена неприлизина. Более того, гипоксия вызывает повышенную регуляцию гистонметилтрансферазы G9a и гистондеацетилаз HDAC-1 [32]. Таким образом, гипоксия способствует накоплению β -амилоида в клетках головного мозга с образованием амилоидных бляшек. В то же время результаты экспериментов показали снижение амилоидных бляшек при увеличении длительности медленно-волнового сна [33], что подтверждает дренажную функцию глубоких стадий сна. В 2012 г. в результате исследований на мышах открыта глимфатическая система, представляющая собой анатомический ликворный путь для выведения продуктов жизнедеятельности клеток головного мозга [34]. Исследования последних лет показали наибольшую активность глимфатической системы во время глубоких стадий сна, причиной чего является повышенная синаптическая пластичность во время медленно-волнового сна [35]. В то же время, полный механизм работы глимфатической системы всё ещё не ясен.

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРИ СОАС

Наибольшее количество исследований свободно-радикальных процессов на человеке с сомнологической патологией проведено при изучении синдрома обструктивного апноэ сна. Это связано с тем, что данное патологическое состояние сопровождается гипоксией, представляющей собой стрессор, изменяющий свободно-радикальный гомеостаз. Известно, что активные формы кислорода и окислительный стресс участвуют в иницировании и распространении воспалительных реакций, что опосредуется активацией лейкоцитов и изменёнными адаптивными и иммунными/воспалительными сигнальными путями. Большое количество транскрипционных факторов и сигнальных путей модулируются с помощью активных форм кислорода. Так, гипоксия при СОАС индуцирует фактор-1 альфа (HIF-1 α), ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B), белок-активатор-1 (AP-1), фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором (Nrf2). Таким образом, в ответ на гипоксию лейкоциты, тромбоциты и клетки эндотелия подвергаются активации, демонстрируя провоспалительный фенотип, который способствует увеличению продукции воспалительных цитокинов, молекул адгезии и дополнительных активных форм кислорода, что в целом изменяет активность оксида азота и способствуют дисфункции эндотелия, приводя к развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СОАС [36].

Биоматериалом для изучения параметров процессов свободно-радикального окисления при СОАС в самых разных исследованиях, свидетельствующих об интенсификации процессов липопероксидации, явились плазма и

лейкоциты крови, моча, конденсат выдыхаемого воздуха, слюна [37–41]. Было показано, что результатом изменения свободно-радикального гомеостаза при СОАС может быть окисление ДНК, о чём свидетельствует повышение уровня 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина. Увеличение уровня данного биомаркера напрямую отражает зависимость окисленных гуаниновых оснований, которые являются наиболее уязвимыми перед действием свободных радикалов. Являясь конечной формой, это соединение не подвергается дальнейшей утилизации. При сравнении пациентов с тяжёлой степенью СОАС (средний возраст – $48,8 \pm 11,0$ года) по отношению к группе с лёгкой степенью СОАС, сопоставимой по возрасту, был выявлен более высокий уровень данного показателя в моче, который положительно коррелировал с индексами апноэ/гипопноэ и десатурации кислородом. При этом индекс десатурации в данном исследовании рассматривается в качестве лучшего предиктора повышения уровня 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина, так как именно он отражает частоту эпизодов гипоксемии с последующей реоксигенацией, во время которых интенсивно продуцируются активные формы кислорода [42]. В результате окисления ДНК возможна дисрегуляция генов, принимающих участие в модуляции активных форм кислорода, а также ферментативных антиоксидантов, что может быть причиной понижения общей активности системы антиоксидантной защиты при СОАС [40]. В исследовании, проведённом в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» – единственном научном учреждении в России, где уже более 10 лет занимаются исследованиями свободно-радикального гомеостаза при сомнологической патологии с участием пациентов – была показана корреляция степени тяжести СОАС с интенсивностью окислительного стресса. В исследовании приняли участие лица мужского пола от 14 до 55 лет, имеющие разную длительность СОАС. В результате исследования было показано, что предклинические проявления нарушений дыхания во время сна не вызывают дисбаланса в системе «липипероксидация – антиоксиданты». Однако при утяжелении патологического состояния и длительности клинических проявлений происходит постепенное изменение свободно-радикального гомеостаза, и при тяжёлой степени гипоксии с длительностью СОАС около 10 лет (мужчины в андропause) отмечается истощение адаптивно-компенсаторных механизмов системы «липипероксидация – антиоксиданты», что проявляется угнетением как прооксидантного, так и антиоксидантного звеньев системы [37]. Результаты данного исследования находят своё подтверждение и в работах зарубежных учёных. Так, при сравнении групп пациентов с умеренной и тяжёлой степенью СОАС (средний возраст $45,3 \pm 14,4$ и $52,8 \pm 14,2$ года соответственно), включающей как мужчин, так и женщин, было показано увеличение в сыворотке крови уровня активных продуктов тиобарбитуровой кислоты и карбонильных групп белков при тяжёлой степени СОАС [43]. Показано, что применение СИПАП-терапии в течение 1 месяца способствует снижению уровня высокотоксичных продуктов перекисного окисления липидов в крови пациентов [44]. Наравне с этим, выявлены положительные корреляции уровня активных продуктов тиобарбитуровой кислоты с индексом апноэ/гипопноэ и индексом десатурации и отрицательная корреляция с содержанием кислорода в крови [45]. Уровень продуктов окисления белков и карбонильных групп

также коррелирует с индексом апноэ/гипопноэ [44, 46, 47], определяя развитие карбонильного стресса у пациентов с тяжёлой степенью СОАС с аккумуляцией в крови конечных продуктов гликозилирования, карбонильных групп белков, фруктозамина [44]. Недавнее исследование по определению параметров свободнорадикального окисления в слюне у пациентов старше 50 лет с индексом апноэ/гипопноэ > 30 до сна и сразу после пробуждения показало более высокое содержание активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, продуктов окисления белков и конечных продуктов гликозилирования в утренней порции биологического материала, собранного в первую диагностическую ночь. Применение СИПАП-терапии во вторую диагностическую ночь значительно улучшало данные показатели [41]. Содержание ещё одного маркера окислительного стресса – изопростана – также повышено у пациентов старше 45 лет с СОАС и индексом апноэ/гипопноэ > 30 [48] и снижается после лечения СИПАП-терапией [49].

В обзоре А.В. Lira с соавт. (2016), целью которого явился поиск наиболее значимых маркеров окислительного стресса у пациентов с СОАС, показано, что таковыми являются тиоредоксин, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза и восстановленное железо. Именно эти биомаркеры показали более устойчивую связь между повышенным окислительным стрессом и СОАС. При этом, интересные результаты в виде снижения окислительного стресса были получены в отношении витамина С и N-ацетилцистеина, которые могут рассматриваться в качестве антиоксидантной терапии у пациентов с данной сомнологической патологией [50]. Результаты недавнего исследования, в котором участвовали пациенты с умеренной степенью тяжести СОАС (средний возраст – $52,6 \pm 13,3$ года), показали, что применение цистеина и супероксиддисмутазы в течение 8 недель значительно увеличивает уровень восстановленного глутатиона со снижением уровня его окисленной формы, повышает содержание тиоредоксина и снижает уровень белков теплового шока [51].

Изучение окислительного стресса при сомнологической патологии вызывает интерес и с позиции его патогенетической роли в образовании амилоидных бляшек в головном мозге. Недавними исследованиями показано, что у мужчин с андрогендефицитом, страдающих тяжёлой степенью СОАС, в сыворотке крови уровень β -амилоида-42 ниже, чем в контроле, что, вероятно, связано с невозможностью очищения головного мозга от данного белка вследствие нарушения работы ферментов, его разрушающих. Ещё одной причиной может быть недостаточная работа глимфатической системы, наиболее активной во время глубоких стадий сна, недостаток которых наблюдается у пациентов с СОАС [52].

В настоящее время вопрос об ассоциации окислительного стресса и гипоксии при СОАС остаётся дискуссионным. Это связано с полученными противоположными результатами некоторых исследований [53, 54]. Более того, высказано предположение, что на развитие окислительного стресса большее влияние оказывают такие факторы, как курение и ожирение, а гипоксия при СОАС, в свою очередь, усиливает уже существующий окислительный стресс [55].

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРИ ИНСОМНИИ

Исследования свободнорадикальных процессов при инсомнии в настоящее время немногочисленны. Не-

давними исследованиями показана зависимость концентрации липидов от циркадной системы [56] и высказано предположение о возможной регулирующей роли сна в липидном гомеостазе [57], что в условиях дефицита сна объясняет накопление субстратного обеспечения процессов липопероксидации. В некоторых работах основные группы не разделяют по гендерному признаку, хотя показано влияние пола на процессы липопероксидации и активность системы антиоксидантной защиты [58]. В связи с этим продемонстрированное понижение общего антиоксидантного статуса и повышение оксидантного звена с предположением важной роли в этом снижения активности параоксоназы представляется сомнительным [59]. В исследованиях на женщинах с инсомнией представлены данные, свидетельствующие о снижении активности ферментативного звена глутатионовой системы при неизменной активности миелопероксидазы и супероксиддисмутазы с повышением уровня глутатиона и конечных продуктов липопероксидации [60]. У женщин постменопаузального возраста с инсомнией отмечено повышение уровня активных продуктов тиобарбитуровой кислоты при отсутствии изменений активности ферментативного звена системы антиоксидантной защиты – каталазы и супероксиддисмутазы [61]. Определение уровня ещё одного важного антиоксиданта – мочевой кислоты – у пациентов с инсомнией показало её низкий уровень в сыворотке крови, что по результатам логистической регрессии коррелировало с высокими баллами Питтсбургского опросника качества сна. При сравнении уровня данного антиоксиданта у пациентов с инсомнией в зависимости от гендерной принадлежности было установлено более низкое его содержание у женщин. Наравне с этим, не обнаружено каких-либо различий по уровню мочевой кислоты в зависимости от принятия снотворных препаратов, не выявлено корреляций между содержанием антиоксиданта и возрастом, а также длительностью инсомнии [62].

Результаты исследования ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ с участием женщин климактерического периода показали зависимость развития окислительного стресса не только от фазы менопаузы, но и от этнической принадлежности пациентки. Так, в перименопаузальном периоде происходит накопление промежуточных продуктов, а в постменопаузе отмечается накопление конечных продуктов липопероксидации. Общим для обеих этнических групп является снижение общего антиоксидантного статуса при коморбидности инсомнии с СОАС в постменопаузе. Этнические различия заключаются в характере изменений активности системы антиоксидантной защиты. Так, у представительниц бурятской этнической группы выявлено снижение активности супероксиддисмутазы в перименопаузе и повышение уровня восстановленной формы глутатиона в постменопаузе [63, 64]. Дальнейшие исследования продемонстрировали ассоциацию взаимосвязи активности системы «липидпероксидация – антиоксиданты» и полиморфизма 3111T/C гена *Clock* у женщин европеоидной расы. Так, пациентки с инсомнией – носители TT-генотипа имели значительно более высокий уровень активных продуктов тиобарбитуровой кислоты и активности глутатионпероксидазы по сравнению с пациентками – носителями минорного 3111C-аллеля. Сравнительный анализ параметров у женщин основной и контрольной групп показал более высокие уровни первичных и конечных продуктов липопероксидации и более низкие уровни

ретинола, глутатиона, активности глутатионредуктазы у женщин с инсомнией – носителей ТТ-генотипа. У носителей минорного аллеля с инсомнией отмечаются более высокие уровни первичных продуктов липопероксидации и более низкая активность глутатионпероксидазы по сравнению с контролем [65]. Одной из причин изменения свободнорадикального гомеостаза в зависимости от данного полиморфизма может быть сдвиг в пике секреции мелатонина на ранние утренние часы у женщин с инсомнией – носителей ТТ-генотипа полиморфизма 3111Т/С гена *Clock* [66]. Если сравнивать антиоксидантные свойства мелатонина с глутатионом и токоферолом, то они более выражены у гормона и реализуются не только посредством прямого действия на свободные радикалы, но и через активацию ферментативного звена системы антиоксидантной защиты, вовлекая такие ферменты, как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа [67].

Кроме того, данное исследование продемонстрировало содержание ниже пороговых значений глутатиона у женщин с инсомнией – носителей ТТ-генотипа полиморфизма 3111Т/С гена *Clock*, что, вероятно, является следствием нарушения активности глутатионредуктазы, восстанавливающей дисульфидную связь окисленного глутатиона до его сульфгидрильной формы. Учитывая антиоксидантное действие глутатиона, реализуемое через участие в работе антиоксидантных ферментов, а также посредством прямого взаимодействия со свободными радикалами органических соединений, образующихся под действием активных форм кислорода, снижение клеточного глутатиона ниже порогового уровня рассматривается в качестве апоптотического сигнала, который инициирует активацию рецептора смерти или митохондриальную апоптотическую передачу сигналов [23]. Принимая во внимание функцию мелатонина как активатора глутатионредуктазы, изменение его хронобиологических ритмов у женщин с инсомническими расстройствами – носителями ТТ-генотипа полиморфизма 3111Т/С гена *Clock* может быть причиной выявленного снижения уровня восстановленного глутатиона [65].

Учитывая антиоксидантные свойства мелатонина и гипотезу выведения токсичных продуктов свободнорадикального окисления во время медленно-волнового сна, изменения секреции гормона могут приводить к сдвигу времени инактивации свободных радикалов, способствуя тем самым развитию окислительного стресса. Наравне с этим, в результате окислительного стресса возможны эпигенетические изменения, включающие ремоделирование хроматина путём модификации гистонов, что приводит к метаболическим нарушениям и нейродегенерации. Одним из генов, связанных с циркадными ритмами, является *Sirtuin1*, дефекты которого приводят к нарушениям работы супрахиазматических ядер гипоталамуса с последующим развитием десинхроноза и изменений выработки мелатонина [68].

Принимая во внимание результаты данных исследований, можно предположить, что 3111С-аллель полиморфизма 3111Т/С гена *Clock* выполняет защитную функцию от развития окислительного стресса у женщин европеоидной расы с дефицитом половых стероидов и страдающих инсомническими расстройствами. Защитная роль минорного аллеля полиморфизма 3111Т/С гена *Clock* в развитии патологических состояний была также продемонстрирована в

некоторых исследованиях, касающихся метаболического синдрома, в патогенезе которого важную роль играет окислительный стресс [69]. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости персонализированного подхода для профилактики и коррекции окислительного стресса у женщин с возрастзависимыми нарушениями сна.

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРИ ФИБРОМИАЛГИИ

Фибромиалгия является ещё одним нарушением сна, в патогенезе которого важная роль отведена развитию окислительного стресса. Исследования в этой области свидетельствуют о снижении общего антиоксидантного статуса, а также уровня коэнзима Q10 с увеличением продукции активных форм кислорода у пациентов с фибромиалгией, что является индикаторами у них митохондриальной дисфункции [70].

При исследовании состояния тиол-дисульфидного гомеостаза у женщин с фибромиалгией были показаны более низкие уровни тиолов с повышением содержания дисульфидных групп при патологии, свидетельствующие об изменении в работе системы антиоксидантной защиты. Более того, исследователями были обнаружены корреляционные взаимосвязи между баллами опросника, оценивающего функциональное состояние при фибромиалгии (FIQ), и уровнем тиолов (отрицательная корреляция) и дисульфидов (положительная корреляция) у пациентов [71].

Результаты изучения активности ферментативного звена системы антиоксидантной защиты показали более высокую активность супероксиддисмутазы при контрольных значениях активности глутатионпероксидазы у пациентов с фибромиалгией, что, вероятно, связано с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов. Учитывая, что полиморфизм *Ala9Val* гена *MnSOD2* вызывает изменения в сигнальной последовательности митохондриального фермента Mn-SOD и оказывает влияние на его транспорт в митохондрии, приводя к изменениям в функционировании и локализации фермента, исследователями была впервые предпринята попытка поиска существенных различий между частотами генотипов и аллелей данного полиморфизма у пациентов с фибромиалгией. Наравне с этим, была проанализирована распространённость ещё одного полиморфизма – *Pro198Leu* гена *GPX1*, который, вызывая замену пролина на лейцин, влияющего на связывание селена, необходимого для функционирования глутатионпероксидазы, способствует снижению ферментативной активности. Однако значимых различий по частоте генотипов и аллелей данных полиморфизмов у пациентов с фибромиалгией обнаружено не было [72].

Результаты одного из недавних исследований, участниками которого явились пациенты старше 45 лет (2/3 были женщины), продемонстрировали не только взаимосвязь фибромиалгии с СОАС, но и более высокий уровень малонового диальдегида со снижением активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы при коморбидности двух сомнологических патологий по сравнению не только с контрольной группой, но и с пациентами, страдающими только СОАС [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый обзор литературы свидетельствует о наличии дисбаланса между прооксидантами и антиоксидантами при нарушениях сна, сопровождающихся

гипоксией, изменениями хронобиологических ритмов, фибромиалгией, о чём свидетельствуют как экспериментальные исследования, так и исследования с участием пациентов. Одними из факторов, влияющих на неоднозначность полученных к настоящему времени результатов многочисленных исследований, являются: малочисленность выборок, на которых проводятся исследования; включение в основные группы пациентов без разделения их по гендерному признаку; выводы о развитии окислительного стресса по одному-двум маркерам, в том числе уровню активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, которая может взаимодействовать не только с малоновым диальдегидом, образующимся в ходе перекисного окисления липидов, но и другими соединениями. Всё это свидетельствует о необходимости более полного исследования свободнорадикального окисления с учётом изучения процессов окисления белков, липидов, углеводов на одной выборке пациентов с сомнологической патологией для возможности выявления, в том числе, функциональных взаимосвязей при течении данных процессов, чего до настоящего времени ещё не сделано.

Учитывая, важную роль окислительного стресса в патогенезе различных заболеваний, в т. ч. и сомнологической патологии, а также выявленные в результате проведённых многочисленных исследований взаимосвязей нарушений сна с депрессией [74], ожирением [75], сердечно-сосудистыми заболеваниями [76, 77], сахарным диабетом [78], онкологией [79], болезнью Альцгеймера [80] и т. д., риск развития которых возрастает с наступлением возрастного дефицита половых стероидов, в результате чего возникает коморбидность и, как следствие, утяжеление нарушений соматического здоровья, антиоксидантная терапия может быть не только включена в комплекс терапевтических вмешательств для улучшения здоровья населения, страдающих нарушениями сна в период репродуктивного старения, но и применение её должно быть с учётом персонализированного подхода.

Финансирование

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

Конфликт интересов

Информация о конфликте интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сомнология и медицина сна: нац. рук. памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. М.Г. Полуэктова. М.: Изд-во Медфорум; 2016.
2. Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and human aging. *Neuron*. 2017; 94(1): 19-36. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.004
3. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г., Корабельникова Е.А., Стрыгин К.Н., Тарасов Б.А. и др. *Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы*. Под ред. Я.И. Левина. М.: Медпрактика-М; 2005.
4. Joffe H, Massler A, Sharkey KM. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. *Semin Reprod Med*. 2010; 28(5): 404-421. doi: 10.1055/s-0030-1262900
5. Manber R, Artimage R. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep*. 1999; 22(5): 540-555.
6. Prinz PN, Bailey SL, Woods DL. Sleep impairments in healthy seniors: roles of stress, cortisol, and interleukin-1 beta. *Chronobiol Int*. 2000; 17(3): 391-404. doi: 10.1081/cbi-100101053
7. Wu L, Sun D, Tan Y. A systematic review and dose-response meta-analysis of sleep duration and the occurrence of cognitive disorders. *Sleep Breath*. 2018; 22(3): 805-814. doi: 10.1007/s11325-017-1527-0
8. Xu Q, Lang CP. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2014; 21(12): 1301-1318. https://doi: 10.1097/GME.0000000000000240
9. Pedraza S, Al Snih S, Ottenbacher KJ, Markides KS, Raji MA. Sleep quality and sleep problems in Mexican Americans aged 75 and older. *Aging Clin Exp Res*. 2012; 24(4): 391-397. doi:10.3275/8106
10. Phillips B, Mannino D. Correlates of sleep complaints in adults: The ARIC Study. *J Clin Sleep Med*. 2005; 1(3): 277-283. doi: 10.5664/jcsm.26344
11. Lampio L, Polo O, Kauko T, Aittokallio J, Saaresranta T. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms. *Menopause*. 2014; 21(11): 1217-1224. doi: 10.1097/GME.0000000000000239
12. Madaeva I, Semenova N, Ukhinov E, Kolesnikova L. Sleep apnea in Caucasian and Asian climacteric women. *International Journal of Biomedicine*. 2018; 8(4): 296-300. doi: 10.21103/Article8(4)_OA5
13. Voursour E, Spyropoulou AC, Koundi KL, Tzavara C, Verdelli H, Paparrigopoulos T, et al. Vasomotor and depression symptoms may be associated with different sleep disturbance patterns in postmenopausal women. *Menopause*. 2015; 22(10): 1053-1057. doi: 10.1097/GME.0000000000000442
14. Polo-Kantola P, Laine A, Aromaa M, Rautava P, Markkula J, Vahlberg T, et al. A population-based survey of sleep disturbances in middle-aged women: association with health, health related quality of life and health behavior. *Maturitas*. 2014; 77(3): 255-262. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.11.008
15. Zang H, He L, Chen Y, Ge J, Yao Y. The association of depression status with menopause symptoms among rural midlife women in China. *Afr Health Sci*. 2016; 16(1): 97-104. doi: 10.4314/ahs.v16i1.13
16. Krolick KN, Zhu Q, Shi H. Effects of estrogens on central nervous system neurotransmission: implications for sex differences in mental disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018; 160: 105-171. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.07.008
17. Woods NF, Mitchell ES. Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Sleep*. 2010; 33(4): 539-549. doi: 10.1093/sleep/33.4.539
18. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*. 1993; 328(17): 1230-1235. doi: 10.1056/NEJM199304293281704
19. Kapsimalis F, Kryger M. Sleep breathing disorders in the U.S. female population. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009; 18(8): 1211-1219. doi: 10.1089/jwh.2008.1054
20. Correa KM, Bittencourt LRA, Tufik S, Hachul H. Frequency of sleep disturbances in overweight/obese postmenopausal women. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014; 36(2): 90-96.
21. Gao CC, Kapoor E, Lipford MC, Miller VM, Schroeder DR, Mara KC, et al. Association of vasomotor symptoms and sleep apnea risk in midlife women. *Menopause*. 2018; 25(4): 391-398. doi: 10.1097/GME.0000000000001020
22. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo Y-L, et al. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest*. 2007; 131(6): 1702-1709. doi: 10.1378/chest.06-2653
23. 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
24. Reimund E. The free radical flux theory of sleep. *Med Hypotheses*. 1994; 43(4): 231-233. doi: 10.1016/0306-9877(94)90071-X
25. Suer C, Dolu N, Artis AS, Sahin L, Yilmaz A, Cetin A. The effects of long-term sleep deprivation on the long-term potentiation in the dentate gyrus and brain oxidation status in rats. *Neurosci Res*. 2011; 70(1): 71-77. doi: 10.1016/j.neures.2011.01.008
26. Ramanathan L, Hu S, Frautschy SA, Siegel JM. Short-term total sleep deprivation in the rat increases antioxidant responses in

multiple brain regions without impairing spontaneous alternation behavior. *Behav Brain Res.* 2010; 207(2): 305-309. doi: 10.1016/j.bbr.2009.10.014

27. Thamaraiselvi K, Mathangi DC, Subhashini AS. Effect of increase in duration of REM sleep deprivation on lipid peroxidation. *Int J Biol Med Res.* 2012; 3(2): 1754-1759.

28. Ramanathan L, Gulyani CS, Nienhuis R, Siegel JM. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport.* 2002; 13(11): 1387-1390. doi: 10.1097/00001756-200208070-00007

29. 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

30. Celec P, Jurkovičová I, Buchta R, Bartík I, Gardlík R, Pálffy R, et al. Antioxidant vitamins prevent oxidative and carbonyl stress in an animal model of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2013; 17(2): 867-871. doi: 10.1007/s11325-012-0728-9

31. Nalivaeva NN, Turner AJ. Role of ageing and oxidative stress in regulation of amyloid-degrading enzymes and development of neurodegeneration. *Curr Aging Sci.* 2017; 10(1): 32-40. doi: 10.2174/1874609809666161111101111

32. Wang Z, Yang D, Zhang X, Li T, Li J, Tang Y, et al. Hypoxia-induced down-regulation of neprilysin by histone modification in mouse primary cortical and hippocampal neurons. *PLoS One.* 2011; 6(4): e19229. doi: 10.1371/journal.pone.0019229

33. Lim MM, Gerstner JR, Holtzman DM. The sleep-wake cycle and Alzheimer's disease: What do we know? *Neurodegener Dis Manag.* 2014; 4(5): 351-362. doi: 10.2217/nmt.14.33

34. Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J. The glymphatic system and waste clearance with brain aging: a review. *Gerontology.* 2019; 65(2): 106-119. doi: 10.1159/000490349

35. Cirelli C, Tononi G. Sleep and synaptic homeostasis. *Sleep.* 2015; 38(1): 161-162. doi: 10.5665/sleep.4348

36. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – revisited – the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev.* 2015; 20: 27-45. doi: 10.1016/j.smrv.2014.07.003

37. Мадаева И.М., Петрова В.А., Колесникова Л.И., Шевырталова О.Н. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна и перекисное окисление липидов. *Пульмонология.* 2009; (2): 65-69.

38. Dyugovskaya L, Lavie L, Lavie P. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(7): 934-939. doi: 10.1164/ajrccm.165.7.2104126

39. Baysal E, Taysi S, Aksoy N, Uyar M, Çelenk 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.

40. Wysocka E, Cofta S, Cymerys M, Gozdziak J, Torlinski L, Batura-Gabryel H. The impact of the sleep apnea syndrome on oxidant-antioxidant balance in the blood of overweight and obese patients. *J Physiol Pharmacol.* 2008; 59(Suppl 6): 761-769.

41. Tóthová L, Celec P, Mucskal I, Hodosy J. Short-term effects of continuous positive airway pressure on oxidative stress in severe sleep apnea. *Sleep Breath.* 2019; 23(3): 857-863. doi: 10.1007/s11325-018-01777-0

42. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2005; 127(5): 1674-1679. doi: 10.1378/chest.127.5.1674

43. Hopps E, Canino B, Calandrino V, Montana M, Presti RL, Caimi G. Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18(24): 3773-3778.

44. Celec P, Hodosy J, Behuliak M, Pálffy R, Gardlík R, Halčák L, et al. Oxidative and carbonyl stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath.* 2012; 16(2): 393-398. doi: 10.1007/s11325-011-0510-4

45. Papandreou C. Levels of TBARS are inversely associated with lowest oxygen saturation in obese patients with OSAS. *Sleep Breath.* 2013; 17(4): 1319-1322. doi: 10.1007/s11325-013-0819-2

46. Yang XH, Liu X, Shang J, Liu HG, Xu YJ. Correlation between the serum level of advanced oxidation protein products and the cognitive function in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2013; 36: 274-279. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.011

47. Vatanserver E, Surmen-Gur E, Ursavas A, Karadag M. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep Breath.* 2011; 15(3): 275-282. doi: 10.1007/s11325-010-0378-8

48. 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

49. Karamanli H, Ozol D, Ugur KS, Yildirim Z, Armutçu F, Bozkurt B, et al. Influence of CPAP treatment on airway and systemic inflammation in OSAS patients. *Sleep Breath.* 2014; 18(2): 251-256. doi: 10.1007/s11325-012-0761-8

50. Lira AB, de Sousa Rodrigues CF. Evaluation of oxidative stress markers in obstructive sleep apnea syndrome and additional antioxidant therapy: a review article. *Sleep Breath.* 2016; 20(4): 1155-1160. doi: 10.1007/s11325-016-1367-3

51. Serra A, Maiolino L, Cocuzza S, Di Luca M, Campione G, Licciardello L, et al. Assessment of oxidative stress markers and hearing thresholds in patients with obstructive sleep apnea-hypopnoea treated with cysteine and superoxide dismutase therapy. *Acta Biomed.* 2016; 87(3): 253-258.

52. Madaeva I, Semenova N, Ukhinov E, Kurashova N, Sholohov L, Kolesnikov SI, et al. Plasma amyloid β 42 in patients with obstructive sleep apnea before and after CPAP-therapy: pilot study. *International Journal of Biomedicine.* 2019; 9(3): 205-209. doi: 10.21103/Article9(3)_OA3

53. 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

54. Kang IG, Jung JH, Kim ST. The effect of obstructive sleep apnea on DNA damage and oxidative stress. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2013; 6(2): 68-72. doi: 10.3342/ceo.2013.6.2.68

55. Simiakakis M, Kapsimalis F, Chaligiannis E, Loukides S, Sitaras N, Alchanatis M. Lack of effect of sleep apnea on oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS ONE.* 2012; 7(6): e39172. doi: 10.1371/journal.pone.0039172

56. Chua EC-P, Shui G, Cazenave-Gassiot A, Wenk MR, Gooley JJ. Changes in plasma lipids during exposure to total sleep deprivation. *Sleep.* 2015; 38(11): 1683-1691. doi: 10.5665/sleep.5142

57. Weljie AM, Meerlo P, Goel N, Sengupta A, Kayser MS, Abel T, et al. Oxalic acid and diacylglycerol 36:3 are cross-species markers of sleep debt. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112(8): 2569-2574. doi: 10.1073/pnas.1417432112

58. Mendoza-Nunez VM, Beristain-Perez A, Perez-Vera SP, Altamirano-Lozano MA. Age-related sex differences in glutathione peroxidase and oxidative DNA damage in a healthy Mexican population. *J Womens Health (Larchmt).* 2010; 19(5): 919-926. doi: 10.1089/jwh.2009.1684

59. Liang B, Li Y-H, Kong H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(18): 2517-2522.

60. 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

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

62. Zhao K, Luan X, Liu Z, Zhu Z, Chen H, Shen H, et al. Low serum uric acid levels in chronic insomnia patients: A case-control study. *Neurosci Lett.* 2017; 657: 102-105. doi: 10.1016/j.neulet.2017.08.015

63. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Солодова Е.И., Мадаева И.М. Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода. *Терапевтический архив*. 2017; 89(8): 50-56. doi: 10.17116/terarkh201789850-56

64. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Жамбалова Р.М., Мадаева И.М. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин с нарушениями сна в перименопаузе: этнический аспект. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(2): 77-82. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-2-77-82

65. Semenova NV, Madaeva IM, Bairova TA, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. 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

66. Semenova NV, Madaeva IM, Bairova TA, Zhambalova RM, Sholokhov LF, Kolesnikova LI. Association of the melatonin circadian rhythms with clock 3111T/C gene polymorphism in Caucasian and Asian menopausal women with insomnia. *Chronobiol Int*. 2018; 35(8): 1066-1076. doi: 10.1080/07420528.2018.1456447

67. García JJ, López-Pingarrón L, Almeida-Souza P, Tres A, Escudero P, García-Gil FA, et al. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review. *J Pineal Res*. 2014; 56(3): 225-237. doi: 10.1111/jpi.12128

68. Martins JJ. Increased risk for obesity and diabetes with neurodegeneration in developing countries. *J Mol Genet Med*. 2013; 51: 001. doi: 10.4172/1747-0862.51-001

69. Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(4): 658-662. doi: 10.1038/sj.ijo.0803778

70. Cordero MD, de Miguel M, Carmona-Lopez I, Bonal P, Campa F, Moreno-Fernandez AM. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010; 31(2): 169-173.

71. Yilbrim T, Alp R. The role of oxidative stress in the relation between fibromyalgia and obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21(1): 20-29.

72. Tuzcu A, Baykara RA, Alişık M, Omma A, Acet GK, Dogan E, et al. Alteration of thiol-disulfide homeostasis in fibromyalgia syndrome. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2019; 62(1): 12-18. doi: 10.14712/18059694.2019.40

73. Akbas A, Inanir A, Benli I, Onder Y, Aydogan L. Evaluation of some antioxidant enzyme activities (SOD and GPX) and their polymorphisms (MnSOD2 Ala9Val, GPX1 Pro198Leu) in fibromyalgia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(8): 1199-1203.

74. Caruso D, Masci I, Cipollone G, Palagini L. Insomnia and depressive symptoms during the menopausal transition: theoretical and therapeutic implications of a self-reinforcing feedback loop. *Maturitas*. 2019; 123: 78-81. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.02.007

75. Cai G-H, Theorell-Haglöw J, Janson C, Svartengren M, Elmståhl S, Lind L, et al. Insomnia symptoms and sleep duration and their combined effects in relation to associations with obesity and central obesity. *Sleep Med*. 2018; 46: 81-87. doi: 10.1016/j.sleep.2018.03.009

76. Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые события. *Consilium Medicum*. 2016; 18(1): 83-87.

77. Rouleau CR, Toivonen K, Aggarwal S, Arena R, Campbell TS. The association between insomnia symptoms and cardiovascular risk factors in patients who complete outpatient cardiac rehabilitation. *Sleep Med*. 2017; 32: 201-207. doi: 10.1016/j.sleep.2017.01.005

78. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review. *Chest*. 2017; 152(5): 1070-1086. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.009

79. Sen A, Opdahl S, Strand LB, Vatten LJ, Laugsand LE, Janszky I. Insomnia and the risk of breast cancer: The HUNT study. *Psychosom Med*. 2017; 79(4): 461-468. https://doi: 10.1097/PSY.0000000000000417

80. Andrade A, Bubun OM, Varga AW, Osorio RS. The relationship between obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease.

J Alzheimers Dis. 2018; 64(Suppl 1): S255-S270. doi: 10.3233/JAD-179936

REFERENCES

1. Poluektov MG (ed.) *Somnology and sleep medicine. National manual in A.M. Vein and Ya.I. Levin's memory*. Moscow: Medforum; 2016. (In Russ.)

2. Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and human aging. *Neuron*. 2017; 94(1): 19-36. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.004

3. Levin Yal, Kovrov GV, Poluektov MG, Korabelnikova EA, Strygin KN, Tarasov BA, et al. *Insomnia, modern diagnostics and treatment*. Moscow: Medpraktika-M; 2005. (In Russ.)

4. Joffe H, Massler A, Sharkey KM. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. *Semin Reprod Med*. 2010; 28(5): 404-421. doi: 10.1055/s-0030-1262900

5. Manber R, Artimage R. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep*. 1999; 22(5): 540-555.

6. Prinz PN, Bailey SL, Woods DL. Sleep impairments in healthy seniors: roles of stress, cortisol, and interleukin-1 beta. *Chronobiol Int*. 2000; 17(3): 391-404. doi: 10.1081/cbi-100101053

7. Wu L, Sun D, Tan Y. A systematic review and dose-response meta-analysis of sleep duration and the occurrence of cognitive disorders. *Sleep Breath*. 2018; 22(3): 805-814. doi: 10.1007/s11325-017-1527-0

8. Xu Q, Lang CP. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2014; 21(12): 1301-1318. https://doi: 10.1097/GME.0000000000000240

9. Pedraza S, Al Snih S, Ottenbacher KJ, Markides KS, Raji MA. Sleep quality and sleep problems in Mexican Americans aged 75 and older. *Aging Clin Exp Res*. 2012; 24(4): 391-397. doi:10.3275/8106

10. Phillips B, Mannino D. Correlates of sleep complaints in adults: The ARIC Study. *J Clin Sleep Med*. 2005; 1(3): 277-283. doi: 10.5664/jcsm.26344

11. Lampio L, Polo-Kantola P, Polo O, Kauko T, Aittokallio J, Saaresranta T. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms. *Menopause*. 2014; 21(11): 1217-1224. doi: 10.1097/GME.0000000000000239

12. Madaeva I, Semenova N, Ukhinov E, Kolesnikova L. Sleep apnea in Caucasian and Asian climacteric women. *International Journal of Biomedicine*. 2018; 8(4): 296-300. doi:10.21103/Article8(4)_OA5

13. Vousoura E, Spyropoulou AC, Koundi KL, Tzavara C, Verdelli H, Paparrigopoulos T, et al. Vasomotor and depression symptoms may be associated with different sleep disturbance patterns in postmenopausal women. *Menopause*. 2015; 22(10): 1053-1057. doi: 10.1097/GME.0000000000000442

14. Polo-Kantola P, Laine A, Aromaa M, Rautava P, Markkula J, Vahlberg T, et al. A population-based survey of sleep disturbances in middle-aged women: association with health, health related quality of life and health behavior. *Maturitas*. 2014; 77(3): 255-262. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.11.008

15. Zang H, He L, Chen Y, Ge J, Yao Y. The association of depression status with menopause symptoms among rural midlife women in China. *Afr Health Sci*. 2016; 16(1): 97-104. doi: 10.4314/ahs.v16i1.13

16. Krolick KN, Zhu Q, Shi H. Effects of estrogens on central nervous system neurotransmission: implications for sex differences in mental disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018; 160: 105-171. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.07.008

17. Woods NF, Mitchell ES. Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Sleep*. 2010; 33(4): 539-549. doi: 10.1093/sleep/33.4.539

18. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*. 1993; 328(17): 1230-1235. doi: 10.1056/NEJM199304293281704

19. Kapsimalis F, Kryger M. Sleep breathing disorders in the U.S. female population. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009; 18(8): 1211-1219. doi: 10.1089/jwh.2008.1054

20. Correa KM, Bittencourt LRA, Tufik S, Hachul H. Frequency of sleep disturbances in overweight/obese postmenopausal women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014; 36(2): 90-96.
21. Gao CC, Kapoor E, Lipford MC, Miller VM, Schroeder DR, Mara KC, et al. Association of vasomotor symptoms and sleep apnea risk in midlife women. *Menopause.* 2018; 25(4): 391-398. doi: 10.1097/GME.0000000000001020
22. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo Y-L, et al. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest.* 2007; 131(6): 1702-1709. doi: 10.1378/chest.06-2653
23. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiologist's view. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16(4): 16-29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29 (In Russ.)
24. Reimund E. The free radical flux theory of sleep. *Med Hypotheses.* 1994; 43(4): 231-233. doi: 10.1016/0306-9877(94)90071-X
25. Suer C, Dolu N, Artis AS, Sahin L, Yilmaz A, Cetin A. The effects of long-term sleep deprivation on the long-term potentiation in the dentate gyrus and brain oxidation status in rats. *Neurosci Res.* 2011; 70(1): 71-77. doi: 10.1016/j.neures.2011.01.008
26. Ramanathan L, Hu S, Frautschy SA, Siegel JM. Short-term total sleep deprivation in the rat increases antioxidant responses in multiple brain regions without impairing spontaneous alternation behavior. *Behav Brain Res.* 2010; 207(2): 305-309. doi: 10.1016/j.bbr.2009.10.014
27. Thamaraiselvi K, Mathangi DC, Subhashini AS. Effect of increase in duration of REM sleep deprivation on lipid peroxidation. *Int J Biol Med Res.* 2012; 3(2): 1754-1759.
28. Ramanathan L, Gulyani CS, Nienhuis R, Siegel JM. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport.* 2002; 13(11): 1387-1390. doi: 10.1097/00001756-200208070-00007
29. 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
30. Celec P, Jurkovičová I, Buchta R, Bartík I, Gardlík R, Pálffy R, et al. Antioxidant vitamins prevent oxidative and carbonyl stress in an animal model of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2013; 17(2): 867-871. doi: 10.1007/s11325-012-0728-9
31. Nalivaeva NN, Turner AJ. Role of ageing and oxidative stress in regulation of amyloid-degrading enzymes and development of neurodegeneration. *Curr Aging Sci.* 2017; 10(1): 32-40. doi: 10.2174/18746098096661611110110111
32. Wang Z, Yang D, Zhang X, Li T, Li J, Tang Y, et al. Hypoxia-induced down-regulation of neprilysin by histone modification in mouse primary cortical and hippocampal neurons. *PLoS One.* 2011; 6(4): e19229. doi: 10.1371/journal.pone.0019229
33. Lim MM, Gerstner JR, Holtzman DM. The sleep-wake cycle and Alzheimer's disease: What do we know? *Neurodegener Dis Manag.* 2014; 4(5): 351-362. doi: 10.2217/nmt.14.33
34. Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J. The glymphatic system and waste clearance with brain aging: a review. *Gerontology.* 2019; 65(2): 106-119. doi: 10.1159/000490349
35. Cirelli C, Tononi G. Sleep and synaptic homeostasis. *Sleep.* 2015; 38(1): 161-162. doi: 10.5665/sleep.4348
36. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – revisited – the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev.* 2015; 20: 27-45. doi: 10.1016/j.smrv.2014.07.003
37. Madaeva IM, Petrova VA, Kolesnikova LI, Shevyrtalova ON. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and lipid peroxidation. *Russian Pulmonology.* 2009; (2): 65-69. (In Russ.)
38. Dyugovskaya L, Lavie L, Lavie P. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(7): 934-939. doi: 10.1164/ajrccm.165.7.2104126
39. Baysal E, Taysi S, Aksoy N, Uyar M, Çelenk 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.
40. Wysocka E, Cofta S, Cymerys M, Gozdzik J, Torlinski L, Batura-Gabryel H. The impact of the sleep apnea syndrome on oxidant-antioxidant balance in the blood of overweight and obese patients. *J Physiol Pharmacol.* 2008; 59(Suppl 6): 761-769.
41. Tóthová L, Celec P, Mucska I, Hodosy J. Short-term effects of continuous positive airway pressure on oxidative stress in severe sleep apnea. *Sleep Breath.* 2019; 23(3): 857-863. doi: 10.1007/s11325-018-01777-0
42. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2005; 127(5): 1674-1679. doi: 10.1378/chest.127.5.1674
43. Hopps E, Canino B, Calandrino V, Montana M, Presti RL, Caimi G. Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18(24): 3773-3778.
44. Celec P, Hodosy J, Behuliak M, Pálffy R, Gardlík R, Halčák L, et al. Oxidative and carbonyl stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath.* 2012; 16(2): 393-398. doi: 10.1007/s11325-011-0510-4
45. Papandreou C. Levels of TBARS are inversely associated with lowest oxygen saturation in obese patients with OSAS. *Sleep Breath.* 2013; 17(4): 1319-1322. doi: 10.1007/s11325-013-0819-2
46. Yang XH, Liu X, Shang J, Liu HG, Xu YJ. Correlation between the serum level of advanced oxidation protein products and the cognitive function in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2013; 36: 274-279. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.011
47. Vatanserver E, Surmen-Gur E, Ursavas A, Karadag M. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep Breath.* 2011; 15(3): 275-282. doi: 10.1007/s11325-010-0378-8
48. 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
49. Karamanli H, Ozol D, Ugur KS, Yildirim Z, Armutçu F, Bozkurt B, et al. Influence of CPAP treatment on airway and systemic inflammation in OSAS patients. *Sleep Breath.* 2014; 18(2): 251-256. doi: 10.1007/s11325-012-0761-8
50. Lira AB, de Sousa Rodrigues CF. Evaluation of oxidative stress markers in obstructive sleep apnea syndrome and additional antioxidant therapy: a review article. *Sleep Breath.* 2016; 20(4): 1155-1160. doi: 10.1007/s11325-016-1367-3
51. Serra A, Maiolino L, Cocuzza S, Di Luca M, Campione G, Licciardello L, et al. Assessment of oxidative stress markers and hearing thresholds in patients with obstructive sleep apnea-hypopnoea treated with cysteine and superoxide dismutase therapy. *Acta Biomed.* 2016; 87(3): 253-258.
52. Madaeva I, Semenova N, Ukhinov E, Kurashova N, Sholohov L, Kolesnikov SI, et al. Plasma amyloid β 42 in patients with obstructive sleep apnea before and after CPAP-therapy: pilot study. *International Journal of Biomedicine.* 2019; 9(3): 205-209. doi: 10.21103/Article9(3)_OA3
53. Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A, Tsiloni I, Kostikas K, Gourgoulanis 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
54. Kang IG, Jung JH, Kim ST. The effect of obstructive sleep apnea on DNA damage and oxidative stress. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2013; 6(2): 68-72. doi: 10.3342/ceo.2013.6.2.68
55. Simiakakis M, Kapsimalis F, Chaligiannis E, Loukides S, Sitaras N, Alchanatis M. Lack of effect of sleep apnea on oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS ONE.* 2012; 7(6): e39172. doi: 10.1371/journal.pone.0039172
56. Chua EC-P, Shui G, Cazenave-Gassiot A, Wenk MR, Gooley JJ. Changes in plasma lipids during exposure to total sleep deprivation. *Sleep.* 2015; 38(11): 1683-1691. doi: 10.5665/sleep.5142
57. Weljie AM, Meerlo P, Goel N, Sengupta A, Kayser MS, Abel T, et al. Oxalic acid and diacylglycerol 36:3 are cross-species markers of sleep debt. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112(8): 2569-2574. doi: 10.1073/pnas.1417432112

58. Mendoza-Nunez VM, Beristain-Perez A, Perez-Vera SP, Altamirano-Lozano MA. Age-related sex differences in glutathione peroxidase and oxidative DNA damage in a healthy Mexican population. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010; 19(5): 919-926. doi: 10.1089/jwh.2009.1684
59. Liang B, Li Y-H, Kong H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(18): 2517-2522.
60. 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
61. Hachul de Campos H, Brandao LC, D'Almeida V, Grego BH, Bittencourt LR, Tufik S, et al. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric*. 2006; 9(4): 312-319. doi: 10.1080/13697130600871947
62. Zhao K, Luan X, Liu Z, Zhu Z, Chen H, Shen H, et al. Low serum uric acid levels in chronic insomnia patients: A case-control study. *Neurosci Lett*. 2017; 657: 102-105. doi: 10.1016/j.neulet.2017.08.015
63. Kolesnikova LI, Semenova NV, Solodova EI, Madaeva IM. Oxidative stress in women with insomnia in different stages of menopause. *Terapevticheskij arhiv*. 2017; 89(8): 50-56. doi: 10.17116/terarkh201789850-56 (In Russ.)
64. Kolesnikova LI, Semenova NV, Zhambalova RM, Madaeva IM. The processes of lipo-peroxidation and the system of antioxidant defense in women with sleep disorders in menopause: the ethnic aspect. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2017; 62(2): 77-82. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-2-77-82 (In Russ.)
65. Semenova NV, Madaeva IM, Bairova TA, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. 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
66. Semenova NV, Madaeva IM, Bairova TA, Zhambalova RM, Sholokhov LF, Kolesnikova LI. Association of the melatonin circadian rhythms with clock 3111T/C gene polymorphism in Caucasian and Asian menopausal women with insomnia. *Chronobiol Int*. 2018; 35(8): 1066-1076. doi: 10.1080/07420528.2018.1456447
67. García JJ, López-Pingarrón L, Almeida-Souza P, Tres A, Escudero P, García-Gil FA, et al. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review. *J Pineal Res*. 2014; 56(3): 225-237. doi: 10.1111/jpi.12128
68. Martins IJ. Increased risk for obesity and diabetes with neurodegeneration in developing countries. *J Mol Genet Med*. 2013; 51: 001. doi: 10.4172/1747-0862.51-001
69. Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(4): 658-662. doi: 10.1038/sj.ijo.0803778
70. Cordero MD, de Miguel M, Carmona-Lopez I, Bonal P, Campa F, Moreno-Fernandez AM. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010; 31(2): 169-173.
71. Yilbrim T, Alp R. The role of oxidative stress in the relation between fibromyalgia and obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21(1): 20-29.
72. Tuzcu A, Baykara RA, Alışık M, Omma A, Acet GK, Dogan E, et al. Alteration of thiol-disulfide homeostasis in fibromyalgia syndrome. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2019; 62(1): 12-18. doi: 10.14712/18059694.2019.40
73. Akbas A, Inanir A, Benli I, Onder Y, Aydogan L. Evaluation of some antioxidant enzyme activities (SOD and GPX) and their polymorphisms (MnSOD2 Ala9Val, GPX1 Pro198Leu) in fibromyalgia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(8): 1199-1203.
74. Caruso D, Masci I, Cipollone G, Palagini L. Insomnia and depressive symptoms during the menopausal transition: theoretical and therapeutic implications of a self-reinforcing feedback loop. *Maturitas*. 2019; 123: 78-81. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.02.007
75. Cai G-H, Theorell-Haglöw J, Janson C, Svartengren M, Elmståhl S, Lind L, et al. Insomnia symptoms and sleep duration and their combined effects in relation to associations with obesity and central obesity. *Sleep Med*. 2018; 46: 81-87. doi: 10.1016/j.sleep.2018.03.009
76. Litvin AY, Mikhailova OO, Elfimova EM, Chazova IE. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular events. *Consilium Medicum*. 2016; 18(1): 83-87. (In Russ.)
77. Rouleau CR, Toivonen K, Aggarwal S, Arena R, Campbell TS. The association between insomnia symptoms and cardiovascular risk factors in patients who complete outpatient cardiac rehabilitation. *Sleep Med*. 2017; 32: 201-207. doi: 10.1016/j.sleep.2017.01.005
78. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review. *Chest*. 2017; 152(5): 1070-1086. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.009
79. Sen A, Opdahl S, Strand LB, Vatten LJ, Laugsand LE, Janszky I. Insomnia and the risk of breast cancer: The HUNT study. *Psychosom Med*. 2017; 79(4): 461-468. https://doi: 10.1097/PSY.0000000000000417
80. Andrade A, Bubu OM, Varga AW, Osorio RS. The relationship between obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2018; 64(Suppl 1): S255-S270. doi: 10.3233/JAD-179936

Сведения об авторах

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

Мадаева Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, 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

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

Information about the authors

Natalya V. Semenova – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre of the 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 of the Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nightchild@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3423-7260

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

Статья получена: 20.01.2020. Статья принята: 07.02.2020. Статья опубликована: 26.02.2020.

Received: 20.01.2020. Accepted: 07.02.2020. Published: 26.02.2020.