

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И БЕТА-АМИЛОИД 42 У ПОДРОСТКОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Бердина О.Н.,
Мадаева И.М.,
Большакова С.Е.,
Шолохов Л.Ф.,
Рычкова Л.В.

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

Автор, ответственный за переписку:
Бердина Ольга Николаевна,
e-mail: goodnight_84@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАС) является серьёзной медико-социальной проблемой среди всех возрастных групп, и его влияние на здоровье и деятельность человека хорошо известно. Однако изучение ранних маркеров когнитивных нарушений и нейродегенеративных заболеваний при данной патологии остаётся важной задачей современной медицины.

Цель исследования. Сравнительная оценка уровней бета-амилоида 42 в плазме крови подростков в зависимости от наличия или отсутствия СОАС и ожирения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 74 мальчика-подростка 15–17 лет с нормальной массой тела и ожирением. Методы исследования: общий осмотр с антропометрией; полисомнография; определение уровня бета-амилоида 42 в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа; обработка данных с помощью методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты. По результатам полисомнографии выделили 4 группы участников: с ожирением и СОАС (1-я группа; $n = 28$); с ожирением без СОАС (2-я группа; $n = 20$); с нормальной массой тела и СОАС (3-я группа; $n = 11$); с нормальной массой тела без СОАС (4-я группа – контроль; $n = 15$). Сравнительный анализ уровней бета-амилоида 42 показал статистически значимые различия у подростков разных групп ($p = 0,0002$). Наиболее высокое его содержание обнаружено у пациентов с СОАС и ожирением ($p = 0,007$, $p = 0,047$ и $p = 0,0002$ относительно 2-й, 3-й и 4-й групп соответственно). Пациенты с изолированным ожирением были сходны по уровню изучаемого белка с нормовесными подростками. Участники без ожирения с СОАС также показали значимое превышение уровня амилоида относительно контроля ($p = 0,004$).

Заключение. Таким образом, нарушения дыхания во время сна у подростков, сопровождаемые интермиттирующей ночной гипоксией, вызывают значительное повышение уровня циркулирующего амилоидного белка, имеющего основную роль в патогенезе болезни Альцгеймера. Наличие ожирения как сопутствующей, но не изолированной патологии оказывает негативное влияние на изменение исследуемого показателя.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, интермиттирующая гипоксия, бета-амилоид 42, ожирение, подростки

Статья поступила: 19.04.2022
Статья принята: 12.05.2022
Статья опубликована: 05.07.2022

Для цитирования: Бердина О.Н., Мадаева И.М., Большакова С.Е., Шолохов Л.Ф., Рычкова Л.В. Синдром обструктивного апноэ сна и бета-амилоид 42 у подростков: результаты пилотного исследования. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(3): 12-21. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.2

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND AMYLOID-B42 IN ADOLESCENTS: THE RESULTS OF A PILOT STUDY

**Berdina O.N.,
Madaeva I.M.,
Bolshakova S.E.,
Sholokhov L.F.,
Rychkova L.V.**

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

Corresponding author:
Olga N. Berdina,
e-mail: goodnight_84@mail.ru

ABSTRACT

Background. Obstructive sleep apnea (OSA) is a chronic condition characterized by repetitive collapse of the upper airway during sleep leading to intermittent hypoxia, excessive arousals and disrupt of sleep homeostasis. OSA is associated with obesity as well as pathological dynamics of cerebral beta-amyloid and dementia.

The aim. Comparative assessment of the plasma beta-amyloid 42 levels in adolescents, depending on the presence or absence of OSA and obesity.

Materials and methods. Seventy-four obese and non-obese male adolescents were included in the study. All participants underwent polysomnography to verify OSA and measure sleep parameters, and venipuncture for the assessment of beta-amyloid 42 by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. After polysomnography all adolescents have been divided into four study groups: OSA obese (group 1; n = 28); non-OSA obese (group 2; n = 20); OSA non-obese (group 3; n = 11), and non-OSA non-obese (group 4 – control; n = 15). OSA obese adolescents had significant elevations in beta-amyloid 42 plasma levels compared with participants from three other groups ($p = 0.007$, $p = 0.047$ u $p = 0.0002$, correspondingly). Compared to both OSA non-obese adolescents and the control group, non-OSA obese patients had similar beta-amyloid 42 blood concentrations ($p = 0.167$ and $p = 0.155$, correspondingly). However, patients from the group 3 showed significantly higher beta-amyloid 42 plasma levels than controls ($p = 0.004$).

Conclusions. Thus, OSA, accompanied by intermittent nocturnal hypoxia, and particularly OSA and obesity comorbidity, in adolescents is associated with increased beta-amyloid 42 circulating concentrations, which has a major role in pathogenesis of dementia. Beta-amyloid 42 plasma level may be recommended for use as early biomarker of cognitive impairment and neurodegenerative diseases, but future researches are needed.

Key words: obstructive sleep apnea, nocturnal intermittent hypoxia, beta-amyloid 42, obesity, adolescents

Received: 19.04.2022
Accepted: 12.05.2022
Published: 05.07.2022

For citation: Berdina O.N., Madaeva I.M., Bolshakova S.E., Sholokhov L.F., Rychkova L.V. Obstructive sleep apnea and amyloid- β 42 in adolescents: The results of a pilot study. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(3): 12-21. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.2

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) представляет собой хроническое патологическое состояние, характеризующееся повторяющимся коллапсом верхних дыхательных путей во время сна, что приводит к перемежающейся ночной гипоксемии, избыточным «микроробуждениям» и нарушению гомеостаза сна [1]. Заболевание превалирует среди мужчин среднего и старшего возраста в гендерном соотношении 2–6 : 1 [2]. СОАС в детско-подростковой популяции также не является редким заболеванием. Следует отметить, что распространённость СОАС у детей допубертатного возраста составляет 2–4 %, у подростков – не менее 2 %, а при наличии ожирения увеличивается до 45 % [3]. СОАС представляет собой гетерогенное расстройство сна с мультифакторной этиологией [4]. При этом наиболее частой причиной СОАС у детей признано наличие гипертрофированных миндалин и/или аденоидов [5], тогда как в подростковом возрасте на первый план выходит ожирение, развитие которого может быть связано как с генетической предрасположенностью и образом жизни, так и с хроническим стрессом и нарушением адаптации к условиям окружающей среды [6, 7]. «Золотым стандартом» диагностики СОАС является полисомнография [8]. Основным диагностическим показателем и критерием тяжести СОАС, влияющим на степень ночной гипоксии, является индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), который рассчитывается как общее количество эпизодов апноэ и гипопноэ за 1 час сна. Диагноз СОАС выставляют при ИАГ ≥ 5 событий/час для взрослых [9] ≥ 1 или 2 событий/час для детей и подростков соответственно [10].

Известно, что СОАС может повышать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома, мозгового инсульта и нейрокогнитивных нарушений [11]. рядом исследований были выявлены некоторые патофизиологические ассоциации между СОАС и болезнью Альцгеймера (БА) [12, 13]. Механизмы, с помощью которых нарушения сна, в том числе СОАС, могут влиять на развитие когнитивного дефицита, ещё до конца не ясны. Хорошо известно, что патогенез БА связан с церебральной атрофией и специфическим белком бета-амилоидом 42 (A β 42) [14]. Недавно была описана глимфатическая система головного мозга, с помощью которой из него выводятся вредные вещества и токсины (в том числе A β 42), накопленные в период бодрствования [15–17], и было доказано, что данная функция активна только в состоянии сна, а именно во время медленноволнового сна [18, 19]. В дополнение к этому выявлено, что интермиттирующая ночная гипоксемия при СОАС связана с повышенной продукцией и сниженным клиренсом амилоидного белка [20]. В исследованиях на взрослых было доказано, что СОАС средней и тяжёлой степени связан со снижением уровня A β 42 в плазме крови [21]. Несмотря на то, что существуют доказательства присутствия A β 42 в организме человека с раннего возраста [22, 23], в доступной литера-

туре было найдено только одно исследование, посвящённое изучению биомаркеров при СОАС, в том числе A β 42, у детей допубертатного возраста [24]. Однако проведение подобного рода исследований в подростковом возрасте как одном из критических периодов онтогенеза также не менее актуально.

Основываясь на вышеупомянутой информации, нами была сформулирована следующая **гипотеза**: у подростков, страдающих СОАС, сопровождаемым интермиттирующей гипоксией, содержание A β 42 в плазме крови будет выше, чем у их сверстников без нарушений дыхания во время сна, при этом коморбидное течение ожирения может способствовать его большему увеличению.

Это и определило **цель** нашего пилотного **исследования**, заключающуюся в сравнительной оценке уровней A β 42 в плазме крови подростков в зависимости от наличия или отсутствия синдрома обструктивного апноэ сна и ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, проведённом с мая 2018 г. по март 2021 г., приняли участие подростки из числа пациентов Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск), удовлетворяющих критериям включения.

Дизайн исследования: проспективное, нерандомизированное исследование с последовательным включением пациентов.

Критерии включения: мужской пол; возраст обследуемых – от 15 лет 0 месяцев до 17 лет 11 месяцев; SDS индекса массы тела (ИМТ) – от –2 до +1 или > 2 ; подписанное информированное согласие об участии в исследовании.

Критерии исключения: сопутствующие психические и неврологические заболевания, черепно-лицевые аномалии; лечение СОАС в анамнезе и/или проводимая терапия постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях (CPAP-терапия) на момент включения в исследование; избыточная или недостаточная масса тела; нежелание подростка участвовать в исследовании.

Всем участникам, включённым в исследование, было проведено, стандартное общее клиническое обследование, включающее осмотр и антропометрические измерения, а также исследование с использованием инструментальных (полисомнография) и лабораторных (определение уровня белка бета-амилоид 42) методов.

Антропометрические параметры оценивали однократно при включении подростка в исследование. Линейный рост (длину тела) в положении стоя измеряли с точностью до 0,1 см с помощью ростомера. Массу тела измеряли с точностью до 0,1 кг с помощью медицинских весов. ИМТ рассчитывали как отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах квадратных (кг/м²). Далее проводили определение числа стандартных отклонений (SD), отличающих значе-

ние ИМТ участников от медианы возрастно-половой шкалы (SDS ИМТ), и выделяли следующие варианты нутритивного статуса: дефицит массы тела при < -2 SDS; нормальная масса тела (НМТ) – от -2 до $+1$ SDS; избыточная масса тела – от $+1$ до $+2$ SDS; ожирение – при $> +2$ SDS [25]. Все расчёты проводили по стандартам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с использованием автоматической программы WHO AnthroPlus (антропометрический калькулятор для детей от 5 до 19 лет).

На следующем этапе исследования всем подросткам было проведено полное полисомнографическое исследование (ПСГ) с использованием системы для амбулаторной регистрации полисомнограмм «Нейрон-Спектр-СМ» («Нейрософт», Иваново) в течение 7–8 ч ночного сна для диагностики СОАС. ПСГ включало: запись 4-канальной энцефалограммы в стандартном референтном ушном монтаже (С3-А1, С4-А2, О1-А1, О2-А2); электроокулограммы; электромиограммы с подбородочных и передних большеберцовых мышц; электрокардиограммы; регистрацию ороназального воздушного потока дыхания, грудного и брюшного дыхательных усилий; храпа, пульсоксиметрию. Процедура ПСГ и оценка показателей осуществлялись по стандартной методике [8]. Каждая эпоха анализа составляла 30 секунд. Обструктивное апноэ определялось как уменьшение потока вдыхаемого воздуха не менее чем на 90 %, а гипопноэ – как снижение не менее чем на 30 %, связанное с реакцией «микроробуждений» или снижением насыщения крови кислородом (десатурацией) на 3 %, продолжительностью не менее 10 секунд. СОАС был верифицирован при наличии ИАГ ≥ 2 эпизодов в час сна [10].

После ПСГ всем участникам исследования был проведён забор крови для последующего определения концентрации нейроспецифического белка Аβ42. Образцы крови брали утром натощак путём венепункции локтевой вены в пробирки с ЭДТА, центрифугировали в течение 10 мин при 1500 г при 4 °С; получившуюся плазму хранили при -80 °С до момента анализа. Содержание Аβ42 определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора «Amyloid-beta (1-42) High Sensitive» (IBL International GmbH, Германия) на анализаторе ELx808™ Absorbance Microplate Reader (BioTek Instruments Inc., США). Единицы измерения – пг/мл.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Ввод данных исследования осуществлялся в электронные таблицы Excel (Microsoft Corp., США) с последующим экспортом в специализированный пакет прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и BioStat (AnalystSoft Inc., США). Тест Шапиро – Уилка (W) использовался для проверки нормальности распределения исследуемых показателей. В случае нормального распределения данные были представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$); если распределение отличалось от нормального (W-критерий $< 0,05$), данные пред-

ставляли в виде медиана (Me) [25-й; 75-й процентиля]. Для сравнения всех групп исследования по определённым показателям применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и непараметрический критерий Крускала – Уоллиса (K-W H-тест). При анализе межгрупповых различий использовали параметрический t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна – Уитни (M-W U-тест). Критический уровень статистической значимости принимался за 5 % (0,05).

Данное исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (1964 г., редакция 2013 г.), протокол исследования был одобрен локальным Комитетом по биомедицинской этике (Протокол № 2 от 22.02.2018). Каждый подросток подписал информированное согласие на участие в проводимом исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование было включено 89 подростков мужского пола, подписавших информированное согласие, 74 из них завершили все процедуры исследования. Из исследования выбыли 15 человек, имеющие иные, чем СОАС, нарушения сна (привычный храп, инсомния, синдром беспокойных ног, сомнамбулизм и/или сомнилокия, ночные страхи или ночные кошмары), верифицированные при проведении ПСГ. 35 участников имели нормальные параметры сна, 39 подростков – признаки СОАС. Было сформировано четыре группы пациентов: с ожирением и СОАС (1-я группа; $n = 28$); с ожирением без СОАС (2-я группа; $n = 20$); с НМТ и СОАС (3-я группа; $n = 11$); с НМТ без СОАС (4-я группа; $n = 15$). Их демографические, клинические и полисомнографические характеристики представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, группы пациентов статистически значимо различались между собой по абсолютному большинству показателей, кроме возраста участников ($H = 3,972$; $p = 0,264$) и параметра ПСГ – общее время сна ($H = 4,434$; $p = 0,296$). Группирующие параметры – ИМТ и SDS ИМТ были статистически значимо выше у подростков с ожирением (соответственно $H = 42,097$ и $H = 41,431$; $p < 0,0001$ для обоих показателей). При описании межгрупповых различий необходимо отметить, что данные показатели в группах подростков с ожирением (1-я и 2-я) и участников с НМТ (3-я и 4-я) были сходными. Однако наблюдалась тенденция к более высокому ИМТ у участников с СОАС (1-я и 3-я группы) по сравнению со сверстниками без нарушений дыхания во время сна (2-я и 4-я группы) (соответственно $Z = 1,609$, $p = 0,108$ и $Z = 0,830$, $p = 0,406$). Также не было обнаружено статистически значимых различий между большинством параметров ПСГ в группах без СОАС с разным статусом веса. Тем не менее, наблюдалась тенденция к повышению ИАГ и снижению уровня насыщения крови кислородом у пациентов с изолированным ожирением. В группе подростков с СОАС (1-я группа), стра-

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
И СОАС-АССОЦИИРОВАННЫЕ ДАННЫЕ
ПОЛИСОМНОГРАФИИ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 1
CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS
AND OSA-RELATED POLYSOMNOGRAPHIC DATA
OF THE STUDIED PARTICIPANTS

Показатели	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 20)	3-я группа (n = 11)	4-я группа (n = 15)	p	P		
						1-2/3-4	1-3/2-4	1-4/2-3
Возраст, годы*:#	16 [16; 17]	16 [16; 17]	16 [15; 16]	16 [15; 17]	0,264	0,291/ 0,716	0,405/ 0,153	0,664/ 0,081
ИМТ*:#	33,7 [31,3; 35,1]	31,9 [30,8; 33,2]	20,9 [19,1; 21,1]	19,1 [18,4; 19,9]	< 0,0001	0,108/ 0,406	< 0,0001/ < 0,0001	< 0,0001/ < 0,0001
SDS ИМТ*:#	2,5 [2,4; 2,6]	2,4 [2,2; 2,8]	-0,1 [-0,4; 0,3]	-0,08 [-0,07; 0,1]	< 0,0001	0,330/ 0,659	< 0,0001/ < 0,0001	< 0,0001/ < 0,0001
ИАГ, событий/час*:#	13,2 [9,3; 16,1]	1,2 [1; 1,3]	7,9 [5,5; 10]	1 [0,8; 1,1]	< 0,0001	< 0,0001/ < 0,0001	< 0,0001/ 0,095	< 0,0001/ < 0,0001
Мин. SaO ₂ , %*:#	82,6 [81; 85,5]	95 [94,6; 95,7]	87,6 [86; 88,8]	95,6 [95; 96,2]	< 0,0001	< 0,0001/ < 0,0001	< 0,0001/ 0,537	< 0,0001/ < 0,0001

Примечание. Данные представлены в виде Me [25-й; 75-й процентиля]; SaO₂ – уровень насыщения крови кислородом в течение ночи; * – сравнение 4 групп по H-критерию Крускала – Уоллиса (K-W H); # – попарное сравнение групп по U-критерию Манна – Уитни (M-W U).

дающих ожирением, отмечались самые высокие значения ИАГ и значительная десатурация в течение ночи по сравнению с другими группами пациентов, в том числе включающими участников с НМТ и СОАС (4-я группа): $Z > 4$; $p < 0,0001$ по всем группам исследования относительно 1-й группы.

Далее нами был проведен сравнительный анализ уровней Аβ42 в образцах крови подростков разных группах. На рисунке 1 представлены диаграммы размаха диапазонов содержания Аβ42 в плазме крови обследуемых пациентов. В целом продемонстрированы статистически значимые различия по уровню данного специфического белка у подростков разных групп ($N = 19,594$; $p = 0,0002$), однако не во всех парах. При попарном сравнении групп исследования нами были получены следующие результаты. Так, в группе пациентов с ожирением и СОАС (1-я группа) уровень Аβ42 был статистически значимо выше, чем у подростков с изолированным ожирением (2-я группа): 4,8 [3,9; 7,3] и 2,3 [1,4; 3,5] пг/мл соответственно ($Z = 2,683$; $p = 0,007$), а также у пациентов с НМТ вне зависимости от наличия или отсутствия СОАС (3-я и 4-я группы, соответственно): 4,8 [3,9; 7,3] против 3,4 [2,3; 3,8] пг/мл ($Z = 1,898$; $p = 0,047$) и 1,5 [1,3; 1,7] пг/мл ($Z = 3,818$; $p = 0,0002$) соответственно. В то же время пациенты 2-й группы исследования имели сходные уровни Аβ42 с подростками 3-й и 4-й групп: 2,3 [1,4; 3,5] против 3,4 [2,3; 3,8] пг/мл ($Z = 1,380$; $p = 0,167$) и 1,5 [1,3; 1,7] пг/мл ($Z = 1,396$; $p = 0,155$) соответственно; однако наблюдалась тенденция к несколько более высоким его уровням среди пациентов с ожирением без СОАС. При этом группы пациентов с НМТ без нарушений дыхания во время сна и их сверстников с НМТ и СОАС различались по уровню данного белка в плазме крови с высокой степенью статистической значимости ($Z = 2,823$; $p = 0,004$).

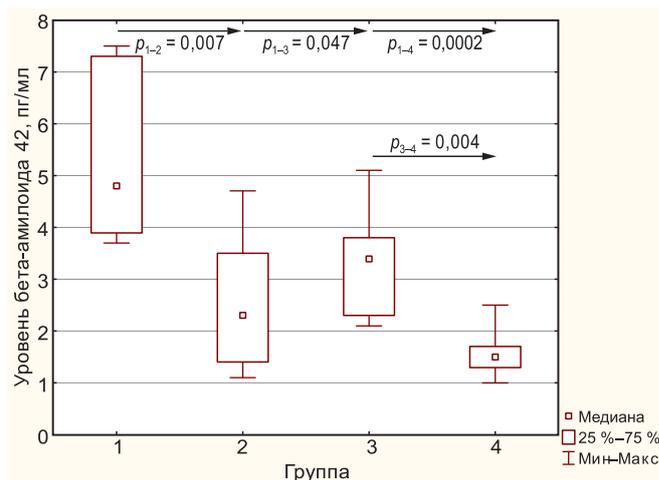


РИС. 1.
Сравнительный анализ уровней бета-амилоида 42 в плазме крови подростков с СОАС и ожирением (1), с ожирением без СОАС (2), с СОАС без ожирения (3) и группы контроля без СОАС и ожирения (4)

FIG. 1.
Comparative analysis of the levels of beta-amyloid 42 in the blood plasma of adolescents with OSAS and obesity (1), with obesity without OSAS (2), with OSAS without obesity (3) and the control group without OSAS and obesity (4)

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования предложенная нами гипотеза подтвердилась. Действительно, уровень специфического протеина Аβ42 в плазме крови подростков с СОАС был статистически значимо выше, чем у их сверстников без СОАС. При этом изменение данного показателя у пациентов без лишнего веса было

менее значительным, чем у тех, кто страдал ожирением. Тем не менее, различия имели высокую степень статистической значимости в обоих случаях. Можно констатировать тот факт, что obstructивные нарушения дыхания во время сна у пациентов старшего подросткового возраста, сопровождаемые интермиттирующей ночной гипоксемией, вероятнее, чем ожирение, как изолированная патология приводят к повышению концентрации данного белка в плазме крови. Однако следует отметить, что каскад патофизиологических процессов, запускаемый при ожирении (например, окислительный стресс, нейровоспаление, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, инсулинорезистентность) [26, 27], тоже играет определённую роль в изменении уровня циркулирующего амилоида посредством усиления транспорта A β 42 в головной мозг, нарушения экспрессии мозговых пептидов и т. д., учитывая выраженную тенденцию к его увеличению в группе подростков, имеющих лишний вес. Учёными была описана связь между ожирением и нейродегенеративными заболеваниями, в том числе БА [28]. Y.H. Lee и соавт. (2009) также было доказано, что постоянно повышенный уровень A β 42 в плазме крови лиц с ожирением может быть связан с усилением экспрессии гена белка-предшественника амилоида в адипоцитах [29]. Несмотря на то, что указанные сведения касаются только лиц старшего и пожилого возраста, исследования, проведённые в педиатрической популяции, также встречаются в доступной литературе, однако их количество крайне мало. Так, в 2015 году R. Luciano и соавт. (2015) [30] в своей работе показали, что подростки с ожирением имеют статистически значимо более высокий уровень циркулирующего A β 42, чем их сверстники с избыточной и нормальной массой тела, что положительно коррелирует с ИМТ и индексом инсулинорезистентности. Это исследование доказывает роль ожирения как потенциального фактора риска формирования когнитивных расстройств и БА в более старшем возрасте. При этом в нашей работе была также обнаружена тенденция к повышению уровня A β 42 в плазме крови подростков с ожирением без нарушений дыхания во время сна по сравнению с участниками с нормальной массой тела. Годом позже в исследовании, проведённом L. Kheirandish-Gozal и соавт. среди младших школьников [24], не обнаружили статистически значимого изменения содержания амилоидного белка в крови участников с ожирением по сравнению с детьми с нормальным ИМТ. Однако в указанной работе авторы выявили, что концентрация A β 42 и других периферических биомаркеров болезни Альцгеймера (пре-синелина-1) может резко увеличиваться при коморбидном течении ожирения и СОАС, а также практически достигать уровня контроля после адентонзилэктомии. Так, была доказана роль нарушений дыхания во время сна, но не ожирения, в изменении содержания специфических протеинов в организме младших школьников. Это было единственное найденное нами в доступной литературе исследование указанных белков, проведённое среди педиатрических пациентов с СОАС. Тем не менее, проблема расстройств сна, а также obstructивных нару-

шений во время сна как факторов риска нейрокогнитивных расстройств и болезни Альцгеймера остаётся крайне актуальной в различных возрастных группах. Известно, что в целом хроническое недосыпание (прежде всего, дефицит глубоких стадий сна) является одной из ведущих причин образования амилоидных бляшек в тканях головного мозга [31]. Это прежде всего связано со снижением активности глимфатической и лимфатической мозговых систем и эффективности процессов «очистки» от A β 42 [15, 16, 32]. Учитывая, что патогномичным признаком СОАС является «неполноценный» фрагментированный сон с недостатком глубоких стадий в условиях интермиттирующей ночной гипоксемии и окислительного стресса [33, 34], у таких пациентов с расстройствами дыхания во время сна наблюдается «сладжинг» A β 42 в тканях головного мозга, что служит неотъемлемой частью патогенеза когнитивных нарушений [35]. В работах различных авторов [36–39] было доказано повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при гипоксических (в том числе при СОАС) и нейродегенеративных состояниях, что может объяснить факт увеличения концентрации амилоидного белка в периферической крови за счёт его усиленной диффузии из периваскулярного пространства в кровеносные сосуды, обнаруженный в ходе нашего исследования. Однако ранее И.М. Мадаева и соавт. [21] показали снижение уровня A β 42 у мужчин с СОАС и достижение им контрольных цифр после устранения хронической интермиттирующей гипоксии методом CPAP-терапии. Мы считаем, что расхождение наших результатов с ранее полученными во взрослой популяции можно объяснить следующим образом: на ранней стадии СОАС возникает увеличение производства и снижение клиренса A β 42, что приводит к увеличению его уровня. По мере прогрессирования СОАС большое количество A β 42 расходуется на формирование амилоидных бляшек, что приводит к снижению его уровня в организме.

Несмотря на полученные статистически значимые различия в содержании специфического белка A β 42 в периферической крови подростков с разным статусом веса в зависимости от наличия или отсутствия СОАС, наше исследование являлось пилотным в данной возрастной и имеет ряд ограничений. К ним можно отнести малый размер выборки, включение в исследование только подростков старшего возраста и мужского пола, а также отсутствие учёта степени тяжести СОАС. Присутствие указанных лимитирующих факторов ограничивает распространение полученных результатов на общую популяцию подростков и требует проведения дополнительных научных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в своём исследовании мы показали, что СОАС у подростков вызывает статистически значимое повышение циркулирующего амилоидного белка A β 42, имеющего основную роль в формировании когнитивных нарушений. Кроме того, содержание этого мар-

кера в крови пациентов увеличивается при сопутствующем ожирении. При этом наличие изолированного ожирения не оказывает статистически значимого влияния на изменение уровня Аβ42. Однако вопрос о влиянии ожирения и метаболического синдрома как независимых кофакторов, не только усугубляющих течение СОАС, но и оказывающих потенциальный синергический эффект на изменение содержания нейроспецифических белков в организме и развитие когнитивной дисфункции, является дискуссионным. Только проведение дальнейших научных исследований позволит обнаружить новые ранние маркеры нейродегенеративных заболеваний, установить их дополнительные потенциальные связи с СОАС и ожирением, а также оценить эффект от лечебных мероприятий уже в детском и подростковом возрасте, что позволит патогенетически обосновать подходы к ранней диагностике и прогнозированию и оптимизировать принципы терапии как при изолированном, так и при коморбидном с эндокринными расстройствами течении нарушений дыхания во время сна в педиатрической популяции.

Исследование выполнялось с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Иркутск).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: A review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(1): e010440. doi: 10.1161/JAHA.118.010440
- Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013; 177(9): 1006-1014. doi: 10.1093/aje/kws342
- Bitners AC, Arens R. Evaluation and management of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung.* 2020; 198(2): 257-270. doi: 10.1007/s00408-020-00342-5
- Шамшева Д.С. Синдром обструктивного апноэ сна: современное состояние проблемы. *Лечебное дело.* 2014; 1: 4-16.
- Kang K-T, Chou C-H, Weng W-C, Lee P-L, Hsu W-Ch. Associations between adenotonsillar hypertrophy, age, and obesity in children with obstructive sleep apnea. *PLoS.* 2013; 8: e78666. doi: 10.1371/journal.pone.0078666
- Лисовская Н.А., Дубинина Е.А., Антонова Т.Д., Коростовцева Л.С., Свиричев Ю.В., Алехин А.Н., и др. Синдром обструктивного апноэ во сне у подростков с избыточной массой тела и ожирением: фокус на когнитивное функционирование. *Артериальная гипертензия.* 2017; 23(4): 303-312. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-4-303-312
- Колесникова Л.И., Дзятковская Е.Н., Долгих В.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В. *Адаптивно-развивающаяся стратегия сохранения здоровья школьников.* М.: Литтерра; 2015.
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, et al. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.2.* Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2015.
- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017; 13(3): 479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506
- Kaditis AG, Alvarez MLA, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: Diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016; 47(1): 69-94. doi: 10.1183/13993003.00385-2015
- Кемстач В.В., Коростовцева Л.С., Головкина-Кучерявая М.С., Бочкарев М.В., Свиричев Ю.В., Алехин А.Н. Синдром обструктивного апноэ сна и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120(1): 90-95. doi: 10.17116/jnevro202012001190
- Гераскина Л.А., Шарипов Г.Г., Фонакин А.В., Максимова М.Ю. Структура нарушений дыхания во сне и когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях. *Российский неврологический журнал.* 2020; 25(3): 26-33. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-3-26-33
- Siachpazidou DI, Stavrou VT, Astara K, Pastaka Ch, Gogou E, Hatzoglou Ch, et al. Alzheimer's disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Tanaffos.* 2020; 19(3): 176-185.
- Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Железняк И.С., Бойков И.В. *Болезнь Альцгеймера: учебное пособие.* СПб.: ВМедА; 2016.
- Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида. *Обзор психиатрии и медицинской психологии.* 2018; 2: 22-28. doi: 10.31363/2313-7053-2018-2-22-28
- Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М. Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость. *Анестезиология и реаниматология.* 2019; 6: 72-80. doi: 10.17116/anaesthesiology201906172
- Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia *Science.* 2020; 370(6512): 50-56. doi: 10.1126/science.abb8739
- Мадаева И.М., Бердина О.Н. Современные представления о «медленном» и «быстром» сне и их роль в генезе болезни Альцгеймера (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica.* 2017; 2(4): 48-52. doi: 10.12737/article_59fad513a63772.41901536
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013; 342: 373-377. doi: 10.1126/science.1241224
- Kryta K, Bratek A, Zawada K, Stepańczyk R. Cognitive deficits in adults with obstructive sleep apnea compared to children and adolescents. *J Neural Transm (Vienna).* 2017; 124(1): 187-201. doi: 10.1007/s00702-015-1501-6
- Madaeva I, Semenova N, Ukhinov E, Kurashova N, Sholohov L, Kolesnikov S, et al. Plasma amyloid β42 in patients with obstructive sleep apnea before and after CPAP-therapy: Pilot study. *Int J Biomed.* 2019; 9(3): 205-209. doi: 10.21103/Article9(3)_OA3
- Mansour Y, Blackburn K, González-González LO, Calderón-Garcidueñas L, Kulesza RJ. Auditory brainstem dysfunction, non-invasive biomarkers for early diagnosis and monitoring of Alzheimer's disease in young urban residents exposed to air

pollution. *J Alzheimers Dis.* 2019; 67(4): 1147-1155. doi: 10.3233/JAD-181186

23. Shi Y, Luo H, Liu H, Hou J, Feng Y, Chen J, et al. Related biomarkers of neurocognitive impairment in children with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019; 116: 38-42. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.10.015

24. Kheirandish-Gozal L, Philby MF, Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Gozal D. Biomarkers of Alzheimer disease in children with obstructive sleep apnea: Effect of adenotonsillectomy. *Sleep.* 2016; 39(6): 1225-1232. doi: 10.5665/sleep.5838

25. World Health Organization. *Growth reference 5–19 years. BMI-for-age (5–19 years).* 2007. URL: https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/ [date of access: 14.05.2018].

26. Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Даренская М.А., Гаврилова О.А., Кравцова О.В., и др. Оценка системы липопероксидации и антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением с использованием коэффициента окислительного стресса. *Вопросы питания.* 2018; 87(1): 28-34. doi: 10.24411/0042-88332018-10003

27. Боголепова А.Н. Модифицируемые факторы риска и современные подходы к терапии деменции. *Медицинский совет.* 2015; 10: 28-32. doi: 10.21518/2079-701X-2015-10-28-33

28. Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Шестакова Е.А., Гущина А.С., Ольшанский А.С., Ямщикова Н.Г. Стрептозоцин-индуцированная болезнь Альцгеймера как самостоятельный фактор риска развития гипергликемии у крыс линии Вистар. *Проблемы эндокринологии.* 2019; 65(5): 351-361. doi: 10.14341/probl12126

29. Lee YH, Martin JM, Maple RL, Tharp WG, Pratley RE. Plasma amyloid-beta peptide levels correlate with adipocyte amyloid precursor protein gene expression in obese individuals. *Neuroendocrinol.* 2009; 90: 383-390. doi: 10.1159/000235555

30. Luciano R, Barraco GM, Muraca M, Ottino S, Spreghini MR, Sforza RW, et al. Biomarkers of Alzheimer disease, insulin resistance, and obesity in childhood. *Pediatrics.* 2015; 135(6): 1074-81. doi: 10.1542/peds.2014-2391

31. Яковлева О.В., Полуэктов М.Г., Ляшенко Е.А., Левин О.С. Сон и когнитивные нарушения при нейродегенеративных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119(4,2): 89-98. doi: 10.17116/jnevro201911904289

32. Воробьев С.В., Янишевский С.Н. Глимфатическая система и ее роль в развитии болезни Альцгеймера. *Трансляционная медицина.* 2021; 8(3): 14-21. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-3-14-21

33. Агальцов М.В., Коростовцева Л.С. Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: современное разногласие в оценке эффективности влияния СРАР-терапии на патогенетические механизмы и сердечно-сосудистые заболевания. *Пульмонология.* 2021; 31(6): 799-807. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-799-807

34. Zhang XB, Cheng HJ, Yuan YT, Chen Y, Chen YY, Chiu KY, et al. Atorvastatin attenuates intermittent hypoxia-induced myocardial oxidative stress in a mouse obstructive sleep apnea model. *Aging (Albany NY).* 2021; 13(14): 18870-18878. doi: 10.18632/aging.203339

35. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA.* 2011; 306(6): 613-619. doi: 10.1001/jama.2011.1115

36. Лавреникова К.И., Елфимова Е.М., Михайлова О.О., Хачатрян Н.Т., Федорова В.И., Литвин А.Ю., и др. Психонев-

рологические аспекты синдрома обструктивного апноэ сна. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (9): 69-73. doi: 10.26442/20751753.2019.9.190508

37. Зинченко Е.М., Климова М.М., Широков А.А., Наволокин Н.А., Мартынов Д.В., Антонова Т.С., и др. Изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера при развитии болезни Альцгеймера у мышей. *Известия Саратовского университета. Серия Химия. Биология. Экология.* 2019; 19(4): 427-439. doi: 10.18500/1816-9775-2019-19-4-427-439

38. Voinin AC, Celle S, Perek N, Roche F. Sera of elderly obstructive sleep apnea patients alter blood-brain barrier integrity in vitro: A pilot study. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 11309. doi: 10.1038/s41598-020-68374-8

39. Zolotoff C, Bertolotti L, Gozal D, Mismetti V, Flandrin P, Roche F, et al. Obstructive sleep apnea, hypercoagulability, and the blood-brain barrier. *J Clin Med.* 2021; 10(14): 3099. doi: 10.3390/jcm10143099

REFERENCES

1. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: A review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(1): e010440. doi: 10.1161/JAHA.118.010440

2. Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013; 177(9): 1006-1014. doi: 10.1093/aje/kws342

3. Bitners AC, Arens R. Evaluation and management of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung.* 2020; 198(2): 257-270. doi: 10.1007/s00408-020-00342-5

4. Shamsheva DS. Obstructive sleep apnea: Modern state of the problem. *Lechebnoe delo.* 2014; 1: 4-16. (In Russ.).

5. Kang K-T, Chou C-H, Weng W-C, Lee P-L, Hsu W-Ch. Associations between adenotonsillar hypertrophy, age, and obesity in children with obstructive sleep apnea. *PLoS.* 2013; 8: e78666. doi: 10.1371/journal.pone.0078666

6. Lisovskaya NA, Dubinina EA, Antonova TD, Korostovtseva LS, Sviryaev YuV, Alekhin AN, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in overweight and obese adolescents: Focus on cognitive functioning. *Arterial Hypertension.* 2017; 23(4): 303-312. (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-4-303-312

7. Kolesnikova LI, Dzyatkovskaya EN, Dolgikh VV, Polyakov VM, Rychkova LV. *Adaptive-developing strategy for schoolchildren health maintenance.* Moscow: Literra; 2015. (In Russ.).

8. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, et al. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.2.* Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2015.

9. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017; 13(3): 479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506

10. Kaditis AG, Alvarez MLA, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: Diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016; 47(1): 69-94. doi: 10.1183/13993003.00385-2015

11. Kemstach VV, Korostovtseva LS, Golovkova-Kucheriavaia MS, Bochkarev MV, Sviryaev YuV, Alekhin AN. Obstructive sleep apnea syndrome and cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020; 120(1): 90-95. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202012001190
12. Geraskina LA, Sharipov GG, Fonyakin AV, Maksimova MYu. The structure of sleep disordered breathing and cognitive impairment in cerebrovascular diseases. *Russian Neurological Journal*. 2020; 25(3): 26-33. (In Russ.). doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-3-26-33
13. Siachpazidou DI, Stavrou VT, Astará K, Pastaka Ch, Gogou E, Hatzoglou Ch, et al. Alzheimer's disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Tanaffos*. 2020; 19(3): 176-185.
14. Emelin AYu, Lobzin VYu, Zheleznyak IS, Boikov IV. *Alzheimer's disease: A study guide*. Saint Petersburg: VMedA; 2016. (In Russ.).
15. Lobzin VYu, Kolmakova KA, Emelin AYu. A novel view on Alzheimer's disease pathogenesis: Modern concept of amyloid clearance. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018; 2: 22-28. (In Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2018-2-22-28
16. Kondratiev AN, Tsentsiper LM. Glymphatic system of the brain: Structure and practical significance. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019; 6: 72-80. (In Russ.). doi: 10.17116/anaesthesiology201906172
17. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia *Science*. 2020; 370(6512): 50-56. doi: 10.1126/science.abb8739
18. Madaeva IM, Berdina ON. Modern ideas of "slow sleep" and "REM-sleep" and their role in pathogenesis of Alzheimer's disease (review of literature). *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(4): 48-52. (In Russ.). doi: 10.12737/article_59fad513a63772.41901536
19. 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: 373-377. doi: 10.1126/science.1241224
20. Krysta K, Bratek A, Zawada K, Stepańczyk R. Cognitive deficits in adults with obstructive sleep apnea compared to children and adolescents. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017; 124(1): 187-201. doi: 10.1007/s00702-015-1501-6
21. Madaeva I, Semenova N, Ukhinov E, Kurashova N, Sholohov L, Kolesnikov S, et al. Plasma amyloid β 42 in patients with obstructive sleep apnea before and after CPAP-therapy: Pilot study. *Int J Biomed*. 2019; 9(3): 205-209. doi: 10.21103/Article9(3)_OA3
22. Mansour Y, Blackburn K, González-González LO, Calderón-Garcidueñas L, Kulesza RJ. Auditory brainstem dysfunction, non-invasive biomarkers for early diagnosis and monitoring of Alzheimer's disease in young urban residents exposed to air pollution. *J Alzheimers Dis*. 2019; 67(4): 1147-1155. doi: 10.3233/JAD-181186
23. Shi Y, Luo H, Liu H, Hou J, Feng Y, Chen J, et al. Related biomarkers of neurocognitive impairment in children with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019; 116: 38-42. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.10.015
24. Kheirandish-Gozal L, Philby MF, Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Gozal D. Biomarkers of Alzheimer disease in children with obstructive sleep apnea: Effect of adenotonsillectomy. *Sleep*. 2016; 39(6): 1225-1232. doi: 10.5665/sleep.5838
25. World Health Organization. *Growth reference 5–19 years. BMI-for-age (5–19 years)*. 2007. URL: https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/ [date of access: 14.05.2018].
26. Kolesnikova LI, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Gavrilova OA, Kravtsova OV, et al. The evaluation of the lipid peroxidation system and antioxidant defense in adolescent boys with exogenously constitutive obesity with using the coefficient of oxidative stress. *Problems of Nutrition*. 2018; 87(1): 28-34. (In Russ.). doi: 10.24411/0042-88332018-10003
27. Bogolepova AN. Modifiable risk factors and current approaches to the treatment of dementia. *Medical Council*. 2015; 10: 28-32. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2015-10-28-33
28. Stavrovskaya AV, Voronkov DN, Shestakova EA, Gushchina AS, Olshansky AS, Yamshikova NG. Streptozocin-induced Alzheimer's disease as an independent risk factor for the development of hyperglycemia in Wistar rats. *Problems of Endocrinology*. 2019; 65(5): 351-361. (In Russ.). doi: 10.14341/probl12126
29. Lee YH, Martin JM, Maple RL, Tharp WG, Pratley RE. Plasma amyloid-beta peptide levels correlate with adipocyte amyloid precursor protein gene expression in obese individuals. *Neuroendocrinol*. 2009; 90: 383-390. doi: 10.1159/000235555
30. Luciano R, Barraco GM, Muraca M, Ottino S, Spreghini MR, Sforza RW, et al. Biomarkers of Alzheimer disease, insulin resistance, and obesity in childhood. *Pediatrics*. 2015; 135(6): 1074-81. doi: 10.1542/peds.2014-2391
31. Iakovleva OV, Poluéktov MG, Liashenko EA, Levin OS. Sleep and cognitive impairment in neurodegenerative diseases. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019; 119(4,2): 89-98. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201911904289
32. Vorob'ev SV, Yanishevskij SN. The glymphatic system and its role in the development of Alzheimer's disease. *Translational Medicine*. 2021; 8(3): 14-21. (In Russ.). doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-3-14-21
33. Agaltsov MV, Korostovtseva LS. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: modern discordance in assessing the effectiveness of CPAP-therapy against the pathogenetic mechanisms and cardiovascular diseases. *Pulmonologiya*. 2021; 31(6): 799-807. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-799-807
34. Zhang XB, Cheng HJ, Yuan YT, Chen Y, Chen YY, Chiu KY, et al. Atorvastatin attenuates intermittent hypoxia-induced myocardial oxidative stress in a mouse obstructive sleep apnea model. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13(14): 18870-18878. doi: 10.18632/aging.203339
35. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA*. 2011; 306(6): 613-619. doi: 10.1001/jama.2011.1115
36. Lavrenikova KI, Elfimova EM, Mikhailova OO, Khachatryan NT, Fedorova VI, Litvin AY, et al. Psycho-neurological aspects of obstructive sleep apnea syndrome. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (9): 69-73. (In Russ.). doi: 10.26442/20751753.2019.9.190508
37. Zinchenko EM, Klimova MM, Shirokov AA, Navolokin NA, Martynov DV, Antonova TS, et al. Changes in the permeability of the blood-brain barrier in the development of Alzheimer's disease in mice. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*. 2019; 19(4): 427-439. (In Russ.). doi: 10.18500/1816-9775-2019-19-4-427-439
38. Voirin AC, Celle S, Perek N, Roche F. Sera of elderly obstructive sleep apnea patients alter blood-brain barrier integrity in vitro: A pilot study. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 11309. doi: 10.1038/s41598-020-68374-8
39. Zolotoff C, Bertolotti L, Gozal D, Mismetti V, Flandrin P, Roche F, et al. Obstructive sleep apnea, hypercoagulability, and the blood-brain barrier. *J Clin Med*. 2021; 10(14): 3099. doi: 10.3390/jcm10143099

Сведения об авторах

Бердина Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории сомнологии и нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: goodnight_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

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

Большакова Светлана Евгеньевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории сомнологии и нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: sebol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3104-4212>

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iph@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5292-0907>

Information about the authors

Olga N. Berdina – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Somnology and Neurophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: goodnight_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

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

Svetlana E. Bolshakova – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Somnology and Neurophysiology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sebol@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3104-4212>

Leonid F. Sholokhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Endocrine System Physiology and Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iph@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5292-0907>