



Изменение периферических уровней нейротрофина BDNF и тау-протеина у подростков с обструктивными апноэ сна при различной массе тела: результаты пилотного исследования

О.Н. Бердина, д.м.н., И.М. Мадаева, д.м.н., Н.А. Курашова, д.м.н.,
Л.Ф. Шолохов, д.м.н., А.С. Вотинева, Л.В. Рычкова, д.м.н., проф., акад. РАН

Адрес для переписки: Ольга Николаевна Бердина, goodnight_84@mail.ru

Для цитирования: Бердина О.Н., Мадаева И.М., Курашова Н.А. и др. Изменение периферических уровней нейротрофина BDNF и тау-протеина у подростков с обструктивными апноэ сна при различной массе тела: результаты пилотного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (27): 46–53.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-27-46-53

Актуальность. В последние годы ученые сосредоточены на поиске потенциальных биомаркеров нейродегенеративных процессов. Перспективной моделью для изучения патологических изменений метаболизма и протеома в условиях хронической интермиттирующей гипоксии (ХИГ) является обструктивное апноэ сна (ОАС). Однако имеющиеся данные противоречивы, а в детской популяции – единичны.

Цель – проанализировать содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и тау-белка в плазме крови подростков с ОАС при нормальной массе тела (НМТ) и ожирении.

Материал и методы. Одноцентровое одномоментное исследование включало 55 подростков мужского пола 15–17 лет с ОАС: из них 20 участников имели НМТ и 35 – ожирение. Контрольную группу составили 47 подростков без ОАС: 20 с НМТ и 27 с ожирением. Методы обследования: общеклинические (сбор анамнеза, физикальный осмотр, антропометрия), функциональные (полисомнография), психологические (тест Векслера), лабораторные, статистические. Уровни циркулирующего BDNF и тау-белка определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реактивов.

Результаты. Обследование выявило у пациентов с ОАС триггерные факторы, способствующие повреждению нейронов, развитию когнитивной дисфункции и ускоренному старению мозга, – ХИГ и нарушение гомеостаза сна. Указанные нарушения были более выражены у подростков с ожирением. Сравнительный анализ уровней циркулирующего BDNF и тау-белка подтвердил изменения протеостаза у пациентов с ОАС. У всех подростков с ОАС зарегистрировано повышение содержания BDNF в крови; статистическая значимость этого роста выявлена в группе с НМТ ($p = 0,009$). Вероятно, это связано с исходно более низкой концентрацией нейротрофина у пациентов с ожирением. При этом достоверных различий в уровне циркулирующего тау-белка между группами не обнаружено.

Заключение. Выявленные изменения протеостаза при ОАС, вероятно, носят адаптивный характер и отражают активацию механизмов компенсаторной нейропластичности в условиях хронического гипоксического стресса. Полученные данные подчеркивают важность своевременной диагностики и терапии ОАС для сохранения когнитивного здоровья и профилактики ранней нейродегенерации в детском возрасте.

Ключевые слова: обструктивные апноэ сна, хроническая интермиттирующая гипоксия, общий тау-белок, нейротрофический фактор головного мозга, когнитивная дисфункция, подростки



Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС) – одна из наиболее тяжелых форм нарушений дыхания во время сна. По данным большинства исследований, частота встречаемости ОАС в детской популяции составляет 1–4%, среди подростков – около 2%. Степень тяжести состояния оценивают преимущественно по индексу апноэ-гипопноэ (ИАГ), который служит основным диагностическим показателем дыхательных расстройств во сне [1]. Количество и продолжительность остановок дыхания определяют уровень гипоксемии и выраженность фрагментации сна. ОАС связано со значительными негативными последствиями для кардиометаболического здоровья, физического и нейрокогнитивного развития детей и подростков [2].

Ранее проведенные исследования выявили двуправленную связь между ОАС и ожирением [3]. Доказано, что ожирение увеличивает риск ОАС в 4–5 раз. Коморбидное течение ожирения и ОАС способствует формированию цепи системных воспалительных реакций и развитию метаболического стресса, что создает дополнительные предпосылки для поддержания и утяжеления обоих заболеваний. Принципиально значимо и то, что ОАС может predispose к формированию ожирения и метаболического синдрома, запуская каскад патофизиологических реакций, инициированных хронической интермиттирующей гипоксией (ХИГ) и фрагментацией сна [3].

На протяжении нескольких десятилетий зарубежные и отечественные исследователи активно изучают воспалительные и метаболические биомаркеры, чтобы лучше понять патогенез ОАС и его осложнений, в том числе в детско-подростковой популяции. В последние годы в связи с формированием новых приоритетных направлений развития науки и здравоохранения РФ, в том числе в целях обеспечения здорового и активного долголетия начиная с детства, ученые сосредоточены на поиске потенциальных маркеров ранних нейродегенеративных процессов. Новым горизонтом исследований в этом направлении стало изучение изменений протеостаза как в физиологическом возрастном аспекте, так и при различных заболеваниях. Научные изыскания в области протеомики при ОАС неразрывно связаны с изучением биомаркеров болезни Альцгеймера (БА) как доказанного неблагоприятного последствия данной патологии. Результаты исследований с участием взрослых и педиатрических пациентов с ОАС демонстрируют значимые изменения содержания БА-ассоциированных белков, таких как бета-амилоиды 40 и 42, тау-протеины (общий и фосфорилированный) и пресенилин, оцениваемых как в ликворе, так и в периферическом кровотоке, поскольку они способны проникать через гематоэнцефалический барьер [4–9]. Однако данные неоднозначны и противоречивы. Многие авторы рассматривают ОАС как потенциально обратимую причину когнитивной дисфункции

и предполагают, что своевременно начатое лечение может предотвратить развитие деменции или замедлить ее прогрессирование [10].

Тау-протеин – белок нейронов центральной нервной системы (ЦНС), связанный с микротрубочками аксонов. Его основная функция заключается в поддержании стабильности цитоскелета микротрубочек и участии в регуляции аксонального транспорта. На фоне патологического процесса, в том числе при гипоксии, могут отмечаться гиперфосфорилирование тау-белка, снижение его сродства к микротрубочкам и конформация в спиральные филаменты и нейрофибриллярные клубки внутри нейронов. Эти патологические агрегаты нарушают функционирование синапсов, активируют процессы окислительного повреждения и нейровоспаления, что приводит к гибели нейронов, атрофии участков мозговой ткани, развитию когнитивных нарушений и деменции [11]. Результаты ранее проведенных исследований уровня тау-белка в крови пациентов с ОАС позволили предположить начало развития нейродегенеративных процессов, связанных с повреждением и гибелью нейронов вследствие действия пускового фактора – ХИГ [4].

Помимо маркеров нейродегенерации, значительное количество исследований при ОАС посвящено нейротрофинам, в частности белку BDNF (brain-derived neurotrophic factor – нейротрофический фактор головного мозга), обладающему высокой функциональной активностью как в физиологических условиях, так и на фоне патологического процесса, особенно в клетках ЦНС. Его основная роль – участие в процессах нейроразвития и нейропластичности, а также нейропротекция при повреждении головного мозга, в частности вследствие ХИГ у пациентов с ОАС [12–14]. Установлено, что высокие концентрации BDNF ассоциированы с адаптивным защитным эффектом и способны замедлять развитие когнитивных нарушений при ОАС, связанных с ХИГ [13]. Вместе с тем исследований уровней BDNF и тау-протеина у детей с ОАС в России не проводилось.

Цель настоящего исследования – оценить уровни BDNF и тау-протеина в плазме крови подростков с ОАС в зависимости от массы тела (нормальная масса тела (НМТ) и ожирение) и выявить различия между группами.

Материал и методы

В одноцентровое одномоментное нерандомизированное исследование включено 55 подростков мужского пола с установленным диагнозом ОАС из числа пациентов педиатрического стационара. Все участники предъявляли жалобы на храп, остановки дыхания во сне, беспокойный сон, головные боли, затрудненное носовое дыхание, дневную усталость или сонливость, снижение концентрации внимания и памяти; всем пациентам была проведена полисомнография (ПСГ). Средний возраст участников исследования составил 16 лет.



Критерии включения:

- мужской пол;
- возраст от 15 лет 0 месяцев до 17 лет 11 месяцев;
- коэффициент стандартного отклонения (SDS) индекса массы тела (ИМТ) от -1 до +1 (НМТ) или > 2 (ожирение);
- ИАГ ≥ 2 событий/ч (для подростков с ОАС);
- подписание информированного добровольного согласия (ИДС) на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- сопутствующие психические и неврологические заболевания, черепно-мозговая травма в анамнезе;
- лечение ОАС в анамнезе и/или применение терапии постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях (CPAP-терапия) на момент включения в исследование;
- нежелание подростка участвовать в исследовании.

Для сравнительного анализа клинических и лабораторных показателей были сформированы две контрольные группы: КГ1 – 20 подростков соответствующего возраста с НМТ (добровольцы-школьники) и КГ2 – 27 пациентов педиатрического стационара с ожирением. У пациентов контрольных групп отсутствовали симптомы и объективные признаки ОАС (по данным ПСГ); критерии исключения были те же. Подросткам выполняли ПСГ только после подписания ИДС.

ПСГ проводили с использованием системы для амбулаторной регистрации полисомнограмм «Нейрон-Спектр-СМ» (ООО «Нейрософт») во время физиологического ночного сна. Процедура и оценка показателей осуществлялись по стандартной методике [15]. ПСГ включала четырехканальную электроэнцефалографию (ЭЭГ) в стандартном референтном ушном монтаже (C3–A1, C4–A2, O1–A1, O2–A2), электроокулографию, электромиографию с подбородочных и передних большеберцовых мышц, электрокардиографию, регистрацию ороназального воздушного потока, грудных и брюшных дыхательных усилий, храпа и пульсоксиметрию. ОАС определяли как уменьшение потока вдыхаемого воздуха не менее чем на 90%, связанное с реакцией микропробуждения или снижением насыщения крови кислородом (десатурацией на 3%, оцениваемой по индексу десатураций (ИД) в событиях за 1 час сна), продолжительностью не менее 10 секунд. Диагноз ОАС верифицировали при ИАГ ≥ 2 эпизодов/ч сна [1].

Дополнительно оценивали:

- 1) показатели интенсивности сна:
 - доля стадий I–II медленного сна;
 - доля стадии III медленного сна;
 - доля фазы быстрого сна (ФБС);
- 2) показатели фрагментации сна:
 - количество пробуждений;
 - индекс реакций ЭЭГ-активаций (РЭА);
 - индекс частоты смен стадий сна (ИСС) – количество эпизодов от момента появления какой-либо стадии сна до момента ее окончания (то есть перехода в другую стадию сна или состояние бодрствования) за 1 час сна;

- индекс переходов (ИП) от стадии III к стадиям I–II медленного сна – количество таких эпизодов за 1 час сна;
- эффективность сна;
- время бодрствования после начала сна и до окончательного пробуждения (WASO).

Антропометрические измерения пациентам с ОАС проводили при госпитализации. Для подростков контрольных групп показатели SDS ИМТ определяли на основании данных формы № 026/у по результатам профилактического осмотра, ближайшего к дате включения в исследование. Измерения осуществляли по стандартной методике: длину тела измеряли в положении стоя – с точностью до 0,1 см с помощью ростомера, массу тела – с точностью до 0,1 кг с помощью медицинских весов. ИМТ и стандартное отклонение (SD) рассчитывали по стандартам Всемирной организации здравоохранения с использованием программы WHO AnthroPlus (антропометрический калькулятор для детей 5–19 лет). Диагноз «ожирение» устанавливали при отклонении ИМТ от нормы на 2 и более SD.

На основании результатов антропометрии участники с ОАС были разделены на две основные группы: ОГ1 – 20 подростков с НМТ и ОГ2 – 35 подростков с ожирением.

Для визуальной оценки степени проходимости верхних дыхательных путей (ВДП) использовали тест Маллампати (Mallampati) в модификации Samssoon & Young. Выделяли четыре класса сужения ВДП: 1-й – видны зев, небные дужки, мягкое небо, небный язычок; 2-й – видны мягкое небо, зев, небный язычок; 3-й – видны мягкое небо, основание небного язычка; 4-й – мягкое небо не видно. Нормальную проходимость ВДП устанавливали при 1–2-м классе [16].

Когнитивные функции оценивали с помощью теста Векслера – адаптированной и стандартизированной версии А.Ю. Панасюка с поправками Ю.И. Филимоненко и В.И. Тимофеева [17]. Анализу подлежали показатели вербальных способностей (ПВС), невербальных способностей (ПНС) и общих когнитивных способностей (ПОКС).

Образцы крови для количественного определения BDNF и общего тау-белка забирали утром натощак путем венепункции локтевой вены в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Пробирки центрифугировали в течение 10 минут при 1500 g и 4 °C; полученную плазму хранили при -80 °C до момента анализа. Содержание белков в плазме определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате ChemWell (Awareness Technology Inc., США) и анализаторе ELx808 Absorbance Microplate Reader (BioTek Instruments Inc., США) с использованием коммерческих наборов Human TAU ELISA Kit и Human BDNF ELISA Kit (FineTest, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., Китай). Единицы измерения – пг/мл.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Непрерывные данные представляли в виде



медианы (Me) с верхним и нижним квартилями [25-й; 75-й перцентили], качественные характеристики – как абсолютные величины и проценты наблюдений. Для анализа различий применяли непараметрические методы. При сравнении трех независимых групп использовали критерий Краскела – Уоллиса, двух независимых выборок – U-критерий Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для устранения вероятных ошибок множественных сравнений применяли поправку Бонферрони (граничное значение уровня значимости $\alpha = 0,01$).

Протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол № 9 от 15 декабря 2025 г.). Каждый подросток и его законный представитель до включения в исследование были проинформированы о целях исследования и подписали ИДС, что обеспечивает соблюдение этических норм и требований к проведению научных исследований с участием людей.

Результаты

Демографические, клинические и полисомнографические характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

Проведенный сравнительный анализ показал отсутствие существенных различий в возрасте, уровне проходимости ВДП по шкале Маллампа (с 1-го по 3-й класс), частоте хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и лор-органов, а также длительности симптомов ОАС ($p > 0,05$ по всем показателям) между пациентами с НМТ и ожирением. Однако следует отметить наличие труднопроходимых ВДП (4-й класс) и превалирование симптомов вегетативной дисфункции ($p = 0,031$) у подростков с ОАС и ожирением. Сопоставление данных анамнеза и объективного осмотра подростков основных групп с данными пациентов контрольных групп выявило ряд статистически значимых различий. Показано, что пациенты с ОАС достоверно чаще имели

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика обследованных подростков

Параметр	ОГ1 (n = 20) (1)	ОГ2 (n = 35) (2)	КГ1 (n = 20) (3)	КГ2 (n = 27) (4)	p*	p**	
						1–2/2–4	1–3/2–3/4–3
Возраст, лет	16 [16; 17]	16 [16; 17]	16 [16; 17]	16 [16; 17]	0,095	0,242/0,629	0,661/0,107/0,053
Длительность симптомов ОАС, лет	3 [1; 4,5]	3 [1,5; 5]	–	–	–	0,189	–
SDS ИМТ	0,5 [–0,59; 0,97]	2,7 [2,46; 3,37]	0,25 [–0,26; 0,62]	2,38 [2,24; 2,68]	0,000	0,000/0,001	0,482/0,000/0,000
Шкала Маллампа, классы:					–		
■ 1-й	13 (65%)	19 (54,3%)	16 (80%)	19 (70,4%)	–	0,438/0,197	0,288/0,046/0,454
■ 2-й	5 (25%)	9 (25,7%)	4 (20%)	7 (25,9%)	–	0,953/0,984	0,500/0,447/0,475
■ 3-й	2 (10%)	5 (14,3%)	0	1 (3,7%)	–	0,497/0,169	–
■ 4-й	0	2 (5,7%)	0	0	–	–	–
Хронические заболевания лор-органов	11 (55%)	18 (51,43%)	3 (15%)	3 (11,1%)	–	0,799/0,003	0,009/0,007/0,754
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	3 (15%)	8 (22,86%)	5 (25%)	8 (29,6%)	–	0,370/0,245	0,347/0,553/0,765
Синдром вегетативной дисфункции пубертатного периода	7 (35%)	21 (60%)	8 (40%)	16 (59,2%)	–	0,031/0,965	0,744/0,153/0,098
ИАГ, событий/ч	5,71 [3,35; 7,4]	9,27 [4,2; 13,9]	0,87 [0,55; 1,1]	1,03 [0,7; 1,3]	0,000	0,041/0,000	0,000/0,000/0,305
Мин. SaO ₂ , %	89,92 [88,5; 92,25]	88,6 [88,0; 92,0]	95,72 [95; 96,17]	95,38 [95,0; 96,0]	0,000	0,036/0,000	0,000/0,000/0,161
ИД, событий/ч	4,35 [1,6; 6,3]	8,7 [5,5; 12,2]	0,0 [0,0; 0,05]	0,1 [0,0; 0,9]	0,000	0,029/0,000	0,000/0,000/0,819
РЭА, событий/ч	28,7 [24,15; 31,5]	28,9 [25,3; 32,4]	16,05 [11,75; 18,5]	20 [16,0; 25,9]	0,000	0,698/0,000	0,000/0,000/0,056
Доля стадий I и II, %	70,2 [67,23; 73,5]	72,16 [68,3; 76,74]	56,25 [53,2; 59]	54,8 [51,5; 57,15]	0,000	0,094/0,000	0,000/0,000/0,036
Доля стадии III, %	14,25 [13,15; 15]	14,0 [12,0; 15]	23,2 [22,0; 24,5]	20,1 [19,6; 21,0]	0,000	0,753/0,000	0,000/0,000/0,243
Доля ФБС, %	15,35 [13,2; 18,15]	14 [12,15; 17,3]	20,62 [19,7; 22,15]	24,7 [21,5; 26,6]	0,000	0,120/0,000	0,000/0,000/0,065
Индекс сегментов сна и бодрствования, ед/ч	6,5 [5,5; 8,0]	7,5 [6,5; 10,1]	2,8 [2,7; 4,8]	4,1 [4,5; 6,0]	0,000	0,157/0,000	0,002/0,000/0,069
ИП от стадии сна III к стадии I–II, ед/ч	0,75 [0,6; 0,9]	0,8 [0,5; 1,3]	0,55 [0,45; 0,7]	0,5 [0,4; 0,6]	0,000	0,598/0,000	0,011/0,004/0,569
ПОКС, баллы	104 [91; 115]	99 [92; 112]	115,5 [112; 118]	112 [100; 117]	0,000	0,562/0,017	0,003/0,000/0,041
ПВС, баллы	58 [46; 62,5]	60 [50; 65]	62 [54,5; 68]	58 [47; 65]	0,043	0,354/0,347	0,098/0,414/0,065
ПНС, баллы	50 [46; 57,5]	48 [45; 53]	60 [55; 66]	60 [51; 65]	0,000	0,121/0,000	0,000/0,000/0,517

* Сравнение четырех групп исходя из критерия Краскела – Уоллиса.

** Парное сравнение групп на основании критерия Манна – Уитни. $p < 0,05$ для переменной «Шкала Маллампа класс 3»; $p < 0,017$ (с поправкой Бонферрони) для остальных переменных.

Примечание. Данные представлены в виде Me [25%; 75%] и абс. (%). n – число наблюдений; абс. – абсолютная частота распределения признака; % – частота встречаемости признака. Мин. SaO₂ – минимальный уровень насыщения крови кислородом во время сна.



хронические лор-заболевания ($p = 0,009$ и $p = 0,007$ для ОГ1 и ОГ2 по сравнению с КГ1), а пациенты контрольных групп – преимущественно 1-й класс проходимости ВДП (свободная проходимость) при визуальной фарингоскопии ($p = 0,046$ по сравнению с ОГ2). У подростков с ожирением без ОАС отмечалась также низкая частота лор-патологии, сопоставимая с таковой в КГ1. Показатель SDS ИМТ у подростков с ожирением и ОАС был выше, чем в других группах ($p = 0,000$ для лиц с НМТ и $p = 0,001$ для пациентов с ожирением без ОАС). По данным ПСГ, ИАГ, ИД, РЭА у пациентов с ОАС были значительно выше, а минимальный уровень насыщения крови кислородом во время сна достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями в обеих контрольных группах ($p = 0,000$ во всех случаях). При этом значимые различия по ИАГ, ИД и уровню десатурации во время сна обнаружены и между двумя основными группами ($p = 0,041$, $p = 0,036$ и $p = 0,029$ соответственно), что указывает на ухудшение показателей дыхания при ожирении за счет более частых и длительных эпизодов апноэ и гипопноэ. У пациентов с ОАС наблюдался преимущественно поверхностный фрагментированный сон со снижением интенсивности, что выражалось в увеличении ИСС и ИП и снижении доли медленноволнового сна (стадия III медленного сна) и ФБС относительно контрольных групп (все $p = 0,000$). ПОКС и ПНС у подростков с ОАС были ниже, чем в группах без нарушений дыхания во время сна ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом статистически значимых различий с учетом поправки Бонферрони ПОКС достигал в обеих группах только с КГ1 ($p = 0,003$ и $p = 0,000$ для ОГ1 и ОГ2 соответственно), поскольку у пациентов с изолированным ожирением (КГ2) также имело место снижение уровня когнитивных способностей, но за счет вербального интеллекта. ПНС достигли значимых различий с учетом поправки Бонферрони только в ОГ2 (все $p = 0,000$). Достоверных различий по уровню вербальных способностей между группами не получено. При сравнительном анализе показателей лабораторного обследования у подростков с ОАС зафиксированы более высокие уровни белка BDNF (без достоверной разницы значений между ОГ1 и ОГ2;

$p = 0,093$). Однако статистически значимая разница была продемонстрирована только в отношении содержания BDNF в крови подростков без ожирения ($p = 0,004$ по сравнению с КГ1). Следует отметить, что самая низкая концентрация циркулирующего BDNF зафиксирована в группе с изолированным ожирением, однако без достижения статистически значимой разницы с КГ1 и пациентами с ОАС и ожирением ($p = 0,761$ и $p = 0,111$ соответственно). Значимых различий в уровнях общего тау-белка в плазме крови между группами не наблюдалось ($p = 0,841$) (табл. 2).

Обсуждение

Имеется обширная доказательная база влияния ХИГ на головной мозг и когнитивные функции, а также повышения риска нейродегенеративных заболеваний как у пожилых пациентов, так и у молодых лиц с ОАС. В научной литературе подробно описаны изменения ряда биомаркеров повреждения мозговой ткани при ОАС разной степени тяжести, в частности нейрон-специфической енолазы, кальций-связывающего белка S100, нейрофиламентов, кислого фибриллярного белка, детерминанта нейродегенерации – бета-амиоида и тау-протеина, а также фактора нейропротекции – белка BDNF. При этом в подавляющем большинстве исследований участвовали трудоспособные лица с ОАС среднего и пожилого возраста [4, 7]. Работ, посвященных изучению этих биомаркеров в детско-подростковой популяции, крайне мало. В ходе информационного поиска не удалось обнаружить сведений об отечественных исследованиях уровней тау-протеина и BDNF у подростков с ОАС. В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка содержания указанных белков в периферической крови подростков с ОАС. Участники исследования имели разные показатели массы тела. С этим могут быть связаны различия как клинко-функциональных параметров, так и уровней биомаркеров. У подростков с ожирением и ОАС чаще наблюдалась более выраженная узость ВДП на уровне глотки, что ассоциировалось с более тяжелыми дыхательными расстройствами во время сна, нарушением гомеостаза сна и, как следствие, более значимым снижением

Таблица 2. Показатели общего тау-белка и BDNF

Параметр	ОГ1 (n = 20) (1)	ОГ2 (n = 35) (2)	КГ1 (n = 20) (3)	КГ2 (n = 27) (4)	p*	p**	
						1-2/2-4	1-3/2-3/4-3
Общий тау-белок, пг/мл	196,8 [180,7; 213,9]	185,9 [173,6; 213,7]	205,3 [180,7; 213,9]	203,4 [182; 33,9]	0,841	0,929/0,543	0,596/0,479/0,939
BDNF, пг/мл	681 [617,2; 845]	567,6 [416; 678,2]	447 [350,8; 485,2]	403 [282,6; 474]	0,009	0,093/0,111	0,004 /0,133/0,761

* Сравнение четырех групп по критерию Краскела – Уоллиса.

** Парное сравнение групп на основании критерия Манна – Уитни. $p < 0,017$ (с поправкой Бонферрони).

Примечание. Данные представлены в виде Ме [25%; 75%].



преимущественно невербальных когнитивных способностей по сравнению с подростками с НМТ. BDNF – представитель семейства нейротрофинов – широко экспрессируется в различных отделах головного мозга. Его основные функции включают нейропротекцию и поддержание синаптической пластичности в центральной и периферической нервной системе. BDNF участвует в регуляции когнитивных функций, пищевого поведения и сна [18, 19]. Исследования показывают, что уровень BDNF повышается в ответ на острое повреждение мозга, в том числе при ишемии и гипоксии [20], тогда как его снижение ассоциировано с когнитивными нарушениями и развитием депрессии [12, 14, 19]. При этом динамика уровня BDNF в условиях ХИГ остается предметом дискуссий.

В экспериментальных работах I. Satriotomo и соавт. продемонстрирована усиленная продукция BDNF в ЦНС крыс после воздействия ХИГ (этот процесс был необходим для индукции синаптической пластичности в нейронах дыхательного центра и двигательных областей коры) [21]. В то же время в ряде исследований с участием взрослых пациентов с ОАС подтверждена гипотеза о протективном влиянии BDNF на нейроны в условиях ХИГ: у больных уровень BDNF значимо выше, чем у здоровых лиц [4, 13, 19, 22].

Данные о периферических уровнях BDNF в детской и подростковой популяции противоречивы. Y. Wang и соавт. [23] и S. Makhout и соавт. [24] не выявили различий в содержании BDNF в крови у детей с ОАС (в том числе с ожирением). Вместе с тем другие авторы сообщают о снижении уровня этого нейротрофина у педиатрических пациентов [14, 25].

Результаты нашего исследования, продемонстрировавшие повышение уровня циркулирующего BDNF у подростков с ОАС по сравнению с пациентами контрольных групп, согласуются с данными ряда исследований с участием взрослых, но не детей [4, 13]. Это позволяет рассматривать рост уровня BDNF как компенсаторную нейропротективную реакцию на ХИГ. При этом сравнительный анализ уровней BDNF в основных и контрольных группах выявил статистически значимые различия только у пациентов с ОАС без ожирения: именно у них зафиксированы самые высокие значения показателя. Кроме того, уровень BDNF у подростков с ожирением без ОАС оказался ниже, чем у лиц с НМТ в контрольной группе. Эти данные можно объяснить многофункциональной ролью BDNF. Помимо участия в выживании, дифференцировке и поддержании пластичности нейронов, BDNF играет важную роль в энергетическом гомеостазе и гипоталамической регуляции потребления пищи. Экспериментально показано, что добавление BDNF улучшает метаболическую регуляцию за счет повышения чувствительности гепатоцитов к инсулину и улучшения функции бета-клеток поджелудочной железы, а также

оказывает анорексигенный эффект и способствует снижению массы тела [18]. Исходя из этого, логично предположить, что у лиц с избыточной массой тела и ожирением уровень циркулирующего BDNF снижен независимо от наличия ОАС. Такая закономерность подтверждена как в нашем, так и в ряде других исследований в педиатрической популяции [25, 26]. Недостаточная экспрессия BDNF у пациентов с ожирением может быть одним из ключевых звеньев патогенеза когнитивных нарушений, включающего хроническое системное воспаление, окислительный стресс и нейрональную дисфункцию.

Установленная связь ОАС с повышенным риском когнитивных нарушений [11] стимулирует поиск биомаркеров для персонализированной диагностики и прогнозирования дегенеративных процессов в головном мозге (в том числе обусловленных нарушением протеостаза) уже в детском возрасте. Одним из ключевых участников патогенеза протеинопатий и нейродегенерации является тау-белок, который в периферическом кровотоке определяют в виде общего тау-белка и его гиперфосфорилированной формы. Повышение уровня циркулирующего тау-протеина может отражать процессы апоптоза аксонов нервных клеток из-за дестабилизации мембран, что в конечном счете приводит к их гибели при нейродегенеративной патологии [4, 27].

Полученные нами данные о содержании общего тау-белка в плазме крови подростков с ОАС сопоставимы с результатами зарубежных исследований с участием педиатрических пациентов [28]: значимых различий по сравнению со здоровыми лицами не выявлено. Противоположные данные у взрослых с ОАС (повышенные уровни циркулирующего тау-белка) [4, 27], по нашему мнению, могут быть связаны с усилением репаративных процессов: в условиях ХИГ тау-белок активнее участвует в стабилизации микротрубочек и поддержании структурной целостности аксонов, а также в активации нейропластичности, что дополнительно подтверждается увеличением экспрессии BDNF.

Ранее в наших работах была продемонстрирована активация адаптивных нейропротективных механизмов у подростков с ОАС [8, 9, 29]. Установлено, что интенсивность адаптационно-компенсаторных реакций зависит от выраженности патогенного фактора (в том числе массы тела), что в итоге определяло различия в уровне когнитивного приспособления. Результаты текущего исследования согласуются с этими выводами. Однако пилотный характер работы (малый размер и односторонность выборки, ограниченный набор биомаркеров и др.) требует дальнейших исследований для формирования целостной концепции развития когнитивной дисфункции и ранней нейродегенерации при ОАС в педиатрической популяции, в том числе с позиций протеомики и молекулярной биологии.



Заключение

Проведенное исследование подтверждает наличие нарушений протеостаза на фоне ОАС, обусловленных ключевыми патогенетическими факторами – ХИГ и фрагментацией сна. Выявлено статистически значимое повышение уровня циркулирующего нейротрофина BDNF у подростков с ОАС и НМТ. Это может быть связано с исходно более низким содержанием BDNF при ожирении. Подобные изменения протеостаза, вероятно, носят адаптивный характер и отражают усиление компенсаторной нейропластичности в условиях хронического гипоксического стресса. В то же время значимых различий в уровнях общего тау-белка в крови подростков, в том числе с ожирением и/или

ОАС, по сравнению с подростками контрольных групп не выявлено (зафиксирована лишь тенденция к снижению при ОАС). Данный факт можно интерпретировать как иной аспект общего адаптационного процесса при ОАС (усиление процесса репарации аксонов, уменьшение циркулирующего компонента), протекающего более интенсивно в детском и подростковом возрасте. Полученные результаты обосновывают необходимость проведения своевременных диагностических и лечебных мероприятий, направленных на устранение триггерных факторов при ОАС, в целях сохранения и адекватного восстановления когнитивного здоровья, а также профилактики ранней нейродегенерации у подростков. ✱

Литература

- Kaditis A.G., Alvarez M.L.A., Boudewyns A., et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (1): 69–94.
- Tseng J.J., Wang J.J., Lin M.C., Chen S.T. Long-term health outcomes of pediatric obstructive sleep apnea: a 10-year multicenter cohort study. *Sleep Med.* 2026; 145: 109009.
- Бузунов Р.В. Ожирение и синдром обструктивного апноэ во сне: как разорвать порочный круг. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (2): 30–33.
- Пыткина А.А., Мадаева И.М., Бердина О.Н. и др. Содержание тау-белка и нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови у пациентов с обструктивным апноэ сна (пилотное исследование). *Acta Biomedica Scientifica.* 2026; 11 (1): 27–33.
- Kheirandish-Gozal L., Philby M., Alonso-Alvarez M. Biomarkers of Alzheimer disease in children with obstructive sleep apnea: effect of adenotonsillectomy. *Sleep.* 2016; 39 (6): 1225–1232.
- Madaeva I., Semenova N., Ukhinov E., 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.
- Kang J., Tian Z., Wei J., et al. Association between obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease-related blood and cerebrospinal fluid biomarkers: a meta-analysis. *J. Clin. Neurosci.* 2022; 102: 87–94.
- Berdina O., Madaeva I., Bolshakova S., et al. Sleep EEG oscillation associations with plasma amyloid- β 42 in apneic adolescents: a cross section study. *Eur. Phys. J.: Spec. Top.* 2023; 232 (5): 547–555.
- Berdina O.N., Madaeva I.M., Votina A.S., et al. The brain determinants of cognitive dysfunction in adolescents with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and obesity. *Eur. Phys. J.: Spec. Top.* 2026.
- Бердина О.Н., Мадаева И.М., Рычкова Л.В. Роль нейроспецифических белков и маркеров нейродегенерации в патогенезе, диагностике и оценке эффективности терапии нарушений когнитивной деятельности у педиатрических пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (33): 42–49.
- Bubu O.M., Andrade A.G., Umasabor-Bubu O.Q., et al. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: a systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. *Sleep Med. Rev.* 2020; 50: 101250.
- Xie H., Yung W.H. Chronic intermittent hypoxia-induced deficits in synaptic plasticity and neurocognitive functions: a role for brain-derived neurotrophic factor. *Acta Pharmacol. Sin.* 2012; 33 (1): 5–10.
- Flores K.R., Viccaro F., Aquilini M., et al. Protective role of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS One.* 2020; 15 (1): e0227834.
- Feng Y., Ma L., Chen X., et al. Relationship between serum brain-derived neurotrophic factor and cognitive impairment in children with sleep-disordered breathing. *Front. Pediatr.* 2023; 10: 1027894.
- Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C.E., 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.
- Ивлев Е.В., Григорьев Е.В., Жданов В.В. и др. Прогностическая значимость шкалы Mallampati в модификации Samssoon & Young у детей при операциях в полости носа и носоглотке. *Анестезиология и реаниматология.* 2017; 62 (1): 6–9.
- Филимоненко Ю.И., Тимофеев В.И. Тест Д. Векслера: диагностика структуры интеллекта (детский вариант): методическое руководство. СПб.: ИМАТОН, 2016.
- Podyma B., Parekh K., Güler A.D., Deppmann C.D. Metabolic homeostasis via BDNF and its receptors. *Trends Endocrinol. Metab.* 2021; 32: 488–499.
- Gabryelska A., Turkiewicz S., Ditmer M., et al. BDNF and proBDNF serum protein levels in obstructive sleep apnea patients and their involvement in insomnia and depression symptoms. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (23): 7135.



20. Заброда Е.Н., Амелина В.В., Гордеев А.Д. и др. Мозговой нейротрофический фактор при ишемическом инсульте в остром и раннем восстановительном периодах: роль ночной гипоксемии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024; 124 (5–2): 72–78.
21. Satriotomo I., Nichols N., Dale E., et al. Repetitive acute intermittent hypoxia increases growth/neurotrophic factor expression in non-respiratory motor neurons. *Neurosci.* 2016; 322: 479–488.
22. Arslan B., Şemsi R., İriz A., Sepici D.A. The evaluation of serum brain-derived neurotrophic factor and neurofilament light chain levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2021; 6 (6): 1466–1473.
23. Wang Y., Wang J.J., Zhao M.Q., et al. Changes of serum brain-derived neurotrophic factor in children with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome following adenotonsillectomy. *J. Int. Med. Res.* 2010; 38 (6): 1942–1951.
24. Makhout S., Vermeiren E., Van De Maele K., et al. The role of brain-derived neurotrophic factor in obstructive sleep apnea and endothelial function in a pediatric population with obesity. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 835515.
25. Bahgat K.A., Elhady M., Alkholy T.A.E., et al. Brain-derived neurotrophic factor in relation to central obesity in children with sleep disordered breathing. *Arch. Med. Sci.* 2021; 17 (5): 1332–1339.
26. Roth C.L., Elfers C., Gebhardt U., et al. Brain-derived neurotrophic factor and its relation to leptin in obese children before and after weight loss. *Metabolism.* 2013; 62 (2): 226–234.
27. Huang Z.W., Zeng H.X., Huang Y.P., et al. The relationship between obstructive sleep apnea and circulating tau levels: a meta-analysis. *Brain Behav.* 2023; 13 (4): e2972.
28. Shi Y., Feng Y., Chen X., et al. Serum neurofilament light reflects cognitive dysfunctions in children with obstructive sleep apnea. *BMC Pediatr.* 2022; 22 (1): 449.
29. Berdina O., Madaeva I., Bolshakova S., et al. Alteration of sleep homeostasis and cognitive impairment in apneic obese adolescents. *Sleep and Biological Rhythms.* 2021; 19 (3): 285–295.

Alterations of Circulating BDNF and Tau Protein Levels in Adolescents with Obstructive Sleep Apnea at Different Body Weights: Results of a Pilot Study

O.N. Berdina, PhD, I.M. Madaeva, PhD, N.A. Kurashova, PhD, L.F. Sholokhov, PhD, Prof., A.S. Votinaeva, L.V. Rychkova, PhD, Prof., Acad. RAS

Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk

Contact person: Olga N. Berdina, goodnight_84@mail.ru

Relevance. In recent years, researchers' attention has been drawn to the search for potential biomarkers of neurodegenerative processes. A promising model for studying pathological alterations of the metabolome and proteome under chronic intermittent hypoxia (CIH) is obstructive sleep apnea (OSA). However, the available data are contradictory, and in the pediatric population they are scarce.

Objective – to evaluate the characteristics of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tau protein levels in the blood plasma of adolescents with OSA and normal body weight (NBW) and obesity.

Material and methods. This single-center, cross-sectional study included 55 male adolescents aged 15–17 years with OSA: of these, 20 participants had NBW and 35 had obesity. The control group consisted of 47 adolescents without OSA: 20 with NBW and 27 with obesity. Examination methods: general clinical (history taking, physical examination, anthropometry), functional (polysomnography), psychological (Wechsler test), laboratory, and statistical. Levels of circulating BDNF and tau protein were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using commercial reagent kits.

Results. Examination revealed trigger factors in patients with OSA that contribute to neuronal damage, development of cognitive dysfunction, and accelerated brain aging – CIH and sleep homeostasis disturbance. These disorders were more pronounced in adolescents with obesity. Comparative analysis of circulating BDNF and tau protein levels confirmed changes in proteostasis in adolescents with OSA. All patients with OSA showed increased blood BDNF levels; statistical significance of this increase was found in the NBW group ($p = 0.009$). This is probably due to initially lower neurotrophin concentration in patients with obesity. At the same time, no significant differences in circulating tau protein levels were found between the groups.

Conclusion. The identified changes in proteostasis in OSA are likely adaptive in nature and reflect activation of compensatory neuroplasticity mechanisms under chronic hypoxic stress. The findings emphasize the importance of timely diagnosis and treatment of OSA for preserving cognitive health and preventing early neurodegeneration in childhood.

Keywords: obstructive sleep apnea, chronic intermittent hypoxia, total tau protein, brain-derived neurotrophic factor, cognitive dysfunction, adolescents