



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

О.Н. Бердина, к.м.н., И.М. Мадаева, д.м.н., Л.В. Рычкова, д.м.н., чл.-корр. РАН

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

Для цитирования: 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.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-33-42-49

Цель – проанализировать роль белков центральной нервной системы (ЦНС) в качестве биомаркеров повреждения мозговой ткани/ранней нейродегенерации и возможности их использования для диагностики и оценки эффективности терапии нарушений когнитивной деятельности (НКД) у детей и подростков с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОА/ГС).

Материал и методы. Поиск работ, опубликованных за последние 15 лет, о роли нейроспецифических белков и маркеров нейродегенерации в патогенезе НКД при СОА/ГС, в том числе в педиатрии, методах их лабораторного анализа, использовании в качестве молекулярных индикаторов и показателей эффективности терапии осуществлялся по ключевым словам в отечественных (eLibrary) и международных (PubMed, Scopus, Web of Science) базах данных.

Результаты. Показано, что белки ЦНС могут представлять интерес в качестве молекулярных маркеров не только повреждения головного мозга, но и НКД, в том числе на доклиническом этапе. СОА/ГС является заболеванием, сопровождающимся изменениями в тканях мозга вследствие хронической ремиттирующей гипоксии (ХРГ). Однако работ, посвященных изучению белков ЦНС при СОА/ГС, а также рассмотрению их в качестве биомаркеров НКД и показателей эффективности патогенетически обоснованной терапии у педиатрических пациентов, крайне мало.

Заключение. Дальнейшее изучение специфических белков ЦНС и маркеров нейродегенерации при воздействии ХРГ у детей и подростков с СОА/ГС является перспективным как в аспекте уточнения патогенеза повреждения головного мозга и НКД, так и с позиции повышения чувствительности и валидации разработанных методик для применения в педиатрической практике в целях ранней (доклинической) диагностики и оценки эффективности терапии.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, нейроспецифические белки, нейродегенерация, патогенез, биомаркеры, диагностика, терапевтические воздействия, дети, подростки



Введение

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОА/ГС) является хроническим заболеванием, которое характеризуется возникновением эпизодов полной (апноэ) или частичной (гипопноэ) обструкции верхних дыхательных путей (ВДП) во время сна при продолжающихся дыхательных усилиях, сопровождаемых повышением внутригрудного давления, снижением насыщения крови кислородом (десатурация) и фрагментацией сна (ФС) [1]. Считается, что распространенность СОА/ГС в детской популяции наиболее высока в дошкольном и младшем школьном возрасте (от 7,3 до 12,8%) [2], к периоду полового созревания она снижается до 2% [3]. В качестве наиболее значимых этиологических факторов данного заболевания принято рассматривать патологию лор-органов (аденотонзиллярную гипертрофию, смещение носовой перегородки, хронический ринит и т.п.) и ожирение [4, 5]. В отсутствие лечения СОА/ГС приводит к значительным негативным последствиям для соматического и психического здоровья [6]. Хорошо известно, что на фоне хронической ремиттирующей гипоксии (ХРГ) развиваются различные сосудистые и метаболические осложнения [7, 8], в том числе дисфункция центральной нервной системы (ЦНС) и, как следствие, нарушение когнитивной деятельности (НКД) [9]. В настоящее время НКД, или когнитивные расстройства, трактуются как «снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации» [10].

Исследования нейрокогнитивных изменений при СОА/ГС, в том числе у педиатрических пациентов, проводятся достаточно давно. Тем не менее некоторые патогенетические механизмы формирования НКД остаются недостаточно изученными, а методы их ранней диагностики и терапии требуют дополнительного научного обоснования и доработки с учетом актуальных данных, что делает исследования в этой области приоритетными и перспективными. Особую актуальность в настоящее время приобретают научные изыскания в области нейробиологии и протеомики, посвященные поиску молекулярно-клеточных маркеров поражения ЦНС и ранней нейродегенерации на фоне гипоксемии, в том числе у пациентов с СОА/ГС. Наиболее известными и значимыми маркерами в диагностике повреждения головного мозга являются такие нейроспецифические белки, как нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), нейрон-специфическая энлаза (neuron-specific enolase, NSE), белок S100 и глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein, GFAP). Молекулярными индикаторами нейродегенерации, потенциально влияющими на развитие НКД и широко изучаемыми у взрослых пациентов с СОА/ГС, служат бета-амилоид 40 и 42 (A β 40 и A β 42) и тау-белок (p-tau). Однако необходимо отметить, что исследований в этой области с участием детей и подростков

с СОА/ГС мало, а имеющиеся данные противоречивы. В связи с этим подобные работы крайне важны в современной педиатрии для разработки и усовершенствования диагностических и терапевтических методов, а также оценки их эффективности, в том числе при НКД.

Цель – проанализировать роль белков ЦНС как биомаркеров повреждения мозговой ткани/ранней нейродегенерации и возможности их использования для диагностики и оценки эффективности терапии НКД у детей и подростков с СОА/ГС.

Материал и методы

Информационный поиск осуществлялся в базах данных eLibrary, PubMed, Scopus, Web of Science по ключевым словам с временным охватом публикаций за последние 15 лет. Из отобранных литературных источников для последующего анализа использовались наиболее значимые публикации о роли нейроспецифических белков и маркеров нейродегенерации в патогенезе НКД при СОА/ГС, в том числе в педиатрии, методах их лабораторного анализа, применении в качестве молекулярных индикаторов и показателей эффективности терапии.

Патогенез поражения ЦНС и когнитивной дисфункции при СОА/ГС

Классическим триггером повреждения нейрон-глиального комплекса ЦНС у пациентов с СОА/ГС является ХРГ, которая наряду с ФС запускает каскад патофизиологических процессов, включая дисфункцию микроглиальных митохондрий в корковых нейронах, окислительное повреждение тканей, нейровоспаление, внутриклеточный отек, реактивный глиоз, дендритную реорганизацию и апоптоз нейрональных клеток и, как следствие, потенцирует НКД [11–13].

В недавнем эксперименте было показано, что холинергическая нейродегенерация, вызывающая когнитивные нарушения, опосредована накоплением индуцируемого ядерной гипоксией фактора 1-альфа [14]. Доказано, что действию ХРГ при СОА/ГС особенно подвержена кора головного мозга, а также некоторые подкорковые структуры (гиппокамп, лимбическая система, мозжечок) [15]. Ученые обнаружили, что у пациентов с СОА/ГС на исходном уровне по сравнению с контрольной группой наблюдается значительное снижение объема серого вещества в гиппокампе, левой задней теменной, правой верхней лобной и левой парагиппокампальной извилинах. При этом объем серого вещества коррелирует с ошибками в тестах на исполнительные функции и объем памяти. Подобные исследования в детской популяции подтвердили связь между структурным повреждением нейронов в ЦНС и НКД. Так, показано, что у детей и подростков с СОА/ГС наблюдаются истончение серого вещества верхней лобной, префронтальной, верхней и боковой теменной, левой височной областей коры, изменение объема правой головчатой области гиппокампа, иногда повреждение ствола мозга [16, 17]. Выявленные изменения могут отражать как нейронную атрофию,



так и уменьшение клеточного объема (нейронов и глии) в тканях головного мозга под влиянием ХРГ и ФС у пациентов с СОА/ГС.

На животных моделях продемонстрировано, что воздействие ХРГ во время сна на развивающийся мозг связано с более обширным апоптозом в коре головного мозга и области гиппокампа, чем у взрослых особей, а значит, с худшими показателями когнитивного поведения. Подобные исследования показывают, что в детском возрасте имеют место большая восприимчивость и меньшая устойчивость головного мозга к гипоксии, в том числе при СОА/ГС.

Научные исследования и разработки последних лет позволили расширить понимание патогенеза поражения ЦНС и НКД при СОА/ГС, в частности ассоциировать его с высоким риском формирования нейродегенеративных патологических состояний, например болезни Альцгеймера (БА). Экспериментальные и клинические исследования показывают, что СОА/ГС нарушает структурную целостность нескольких областей мозга, включая медиальную височную долю, а гипоксия, гипертония, гипоперфузия, эндотелиальная дисфункция, воспаление и окислительный стресс, отмеченные у пациентов с СОА/ГС, также наблюдаются у пациентов с БА. Важным патогенетическим фактором в развитии данной патологии является утрата пациентами с СОА/ГС глубины сна, то есть дефицит медленноволнового сна, или дельта-сна, во время которого в физиологических условиях происходят рефолдинг и активный клиренс накопленных в состоянии бодрствования неправильно свернутых белков – бета-амилоида (А β), что предотвращает их сладжинг в тканях головного мозга с образованием бляшек [18]. Активную роль в данном процессе отводят так называемой глимфатической системе головного мозга [19]. В качестве другого аспекта патогенеза деменции и БА у пациентов с СОА/ГС рассматривается ХРГ, связанная с повышенной продукцией и сниженным клиренсом А β . При этом следует отметить, что подобные исследования в педиатрии носят ограниченный характер, а полученные результаты неоднозначны [20–22].

Интересным аспектом исследований в области изучения патогенеза повреждения нейронов ЦНС и апоптоза, а следовательно, и НКД при воздействии ХРГ и ФС у пациентов с СОА/ГС является поиск новых молекулярных механизмов нейродегенерации и индикаторов эффективности применяемой терапии, в том числе в ранние сроки, когда еще отсутствует клинический ответ на лечение в виде улучшения показателей нейропсихологических тестов. При этом в настоящее время многочисленными исследованиями доказана возможность определения уровня многих биомаркеров малоинвазивным (в крови) или неинвазивным (в слюнной жидкости) способом, что особенно актуально в педиатрии.

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF)

BDNF представляет собой белок, который экспрессируется в фибробластах, астроцитах, нейронах, мегакариоцитах/тромбоцитах, а также шванновских клетках

(в условиях повреждения). BDNF обладает высокой функциональной активностью. В детском и подростковом возрасте, в период созревания и реорганизации ЦНС, он участвует в дифференцировке нейронов, созревании, синаптическом прунинге и формировании синапсов, играет роль в долгосрочном потенцировании и нейропластичности и соответственно в механизмах памяти. В условиях патологического процесса (травма, ишемия, гемморагии и т.п.) важной функцией BDNF является нейропротекция – защита и восстановление структурных элементов и функций головного мозга [23]. Демонстрированы противоречивые результаты относительно изменения уровня экспрессии BDNF под влиянием ХРГ у пациентов с СОА/ГС. Так, Н. Хие и соавт. [24] обнаружили значительное снижение его периферической концентрации. При этом основными факторами были количество и частота гипоксических эпизодов, то есть такие показатели, как индекс десатурации и общее время десатурации, а не простая потеря нейронов. Известно, что BDNF может предотвращать повреждение нейронов в ЦНС, вызванное окислительным стрессом. Именно поэтому снижение его экспрессии при воздействии ХРГ не только способствует нарушению долгосрочной синаптической пластичности, но также снижает нейротрофический эффект для свободных радикалов и, как следствие, приводит к увеличению нейронального апоптоза [24]. Снижение концентрации BDNF в крови отмечалось и у педиатрических пациентов с СОА/ГС [25], при этом она положительно коррелировала с общим баллом по шкале Векслера. Авторы предложили использовать BDNF в качестве неинвазивных и объективных маркеров-кандидатов и прогностических индексов когнитивных нарушений у детей с СОА/ГС.

В. Рапарее и соавт. [26], а также Y. Wang и соавт. [27] не установили значимых различий периферических концентраций BDNF у пациентов с СОА/ГС по сравнению со здоровыми добровольцами контрольной группы. Подобные результаты получены и в детской популяции на фоне ожирения и СОА/ГС [28]. Следует отметить, что системное и нейрональное воспаление, вызванное ХРГ, также стимулирует адаптивные нейропротекторные реакции, которые необходимы для сдерживания и окончательного устранения повреждения. При этом BDNF может представлять собой защитный фактор, высвобождаемый в ответ на ХРГ, связанную с СОА/ГС. В противоположность ранее представленным результатам у пациентов с СОА/ГС зафиксировано также повышение экспрессии BDNF. При этом показана положительная корреляция между концентрацией BDNF в крови и индексом десатурации [23]. Установлено, что высокие концентрации BDNF, оказывая адаптивный нейропротективный эффект, могут замедлять развитие НКД у пациентов с СОА/ГС за счет уменьшения морфологических и функциональных изменений головного мозга, связанных с ХРГ, что подтверждается значимой положительной корреляцией между BDNF и оценкой по Монреальной когнитивной шкале (MoCA) [23, 29]. В исследованиях также показана возможность оценки эффективности терапии СОА/ГС и, следовательно,



НКД с помощью определения концентрации BDNF до и после лечебных воздействий [23]. Однако авторами продемонстрирована лишь тенденция к снижению концентрации данного нейротрофина у пациентов, получавших курсовое лечение постоянным положительным давлением в ВДП во время сна (РАР-терапия), что не позволило рассматривать этот белок в качестве маркера эффективности лечения у взрослых. Но в условиях ограничений исследований (короткие курсы РАР-терапии), вероятно, следует проводить более длительное лечение СОА/ГС для достижения оптимального уровня BDNF и восстановления адекватной когнитивной деятельности. Вместе с тем Y. Wang и соавт. [30] оценили успешность аденотонзилэктомии у детей с СОА/ГС и показали, что концентрации BDNF в крови достигают значений контрольной группы только спустя 12 месяцев после операционного вмешательства. Это подчеркивает важность длительности периода нормоксии после радикального лечения СОА/ГС или перманентного применения аппаратных методик в целях оценки эффективности терапии, в том числе в аспекте восстановления когнитивных функций.

Нейрон-специфическая энлаза (NSE) и кальций-связывающий белок S100 (S100B)

NSE и S100B относятся к внутриклеточным ферментам ЦНС. При этом S100B считается белком, характерным для астроцитов, глиальных и шванновских клеток, и выполняет нейротрофическую и глиотрофическую роль, а NSE является преимущественно нейрональной и обеспечивает регуляцию роста и развития нервных клеток. NSE и S100B являются хорошо известными чувствительными периферическими молекулярными маркерами повреждения головного мозга [30]. Их уровни повышаются в биологических жидкостях при острых и хронических повреждениях ЦНС (травмах, геморрагиях, ишемии, воспалении). Повышение концентрации уровня NSE указывает на повреждение и гибель нейронов, а повышение концентрации S100B может отражать повреждение глии, реактивный астроглиоз или астроцитарную реакцию на повреждение нейронов, которую можно рассматривать как нейропротекторную. Однако, по мнению ряда ученых, уровень S100B отражает не повреждение нейроглии, а изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера различной этиологии [31]. Следует также отметить, что концентрация S100B в крови относительно стабильна и в отличие от уровня NSE не повышается при гемолизе.

В недавний метаанализ, проведенный группой иранских ученых [32], были включены исследования по оценке сывороточных маркеров S100B и NSE, связанных с повреждением мозга у пациентов с СОА/ГС. Показано, что концентрации данных белков у этих пациентов значительно выше, чем в контрольной группе. Однако не выявлено значимых ассоциаций со степенью тяжести заболевания, кроме данных двух исследований [33, 34], в которых концентрация S100B в сыворотке крови имела отрицательную

корреляционную взаимосвязь с идиопатической артериальной гипотензией и положительную корреляцию со средней и минимальной сатурацией. Интересными оказались результаты изучения изменения концентрации S100B в сыворотке крови в зависимости от возраста пациентов [33]. Показано, что у пациентов моложе 20 лет отмечается отрицательная взаимосвязь концентрации S100B с возрастом, что актуально в детской популяции.

Обнаружены работы, посвященные оценке патогенетической и диагностической роли NSE и S100B, а также их применению в качестве критерия эффективности терапии НКД у взрослых больных СОА/ГС. Так, X. Feng и соавт. анализировали изменения сывороточных концентраций S100B и NSE после курса лечения СОА/ГС методом РАР-терапии в течение трех месяцев как с позиции оценки эффективности терапии, так и с позиции улучшения когнитивной деятельности по MoCA [35].

Полученные результаты расширяют представления о патогенезе НКД при СОА/ГС за счет включения новых молекулярных механизмов и возможности их использования в качестве маркеров когнитивной дисфункции в условиях ХРГ.

Следует отметить, что доступных публикаций в использованных информационных базах, которые указывали бы на взаимосвязь NSE и S100B с СОА/ГС и НКД у детей и подростков, не выявлено. Тем не менее имеются работы отечественных и зарубежных ученых, посвященные оценке уровней нейроспецифических белков в организме детей младшего возраста, перенесших перинатальное гипоксическое ишемическое поражение (ГИП) мозга [36]. С учетом общего триггера ХРГ не исключена экстраполяция этих результатов на когорту педиатрических пациентов с СОА/ГС. При этом необходимо проведение плотных и крупномасштабных научных проектов для оценки возможности их использования в целях диагностики и лечения поражения мозга и НКД у детей с СОА/ГС.

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP)

GFAP – высокоспецифичный белок ЦНС, который является основным промежуточным звеном между зрелыми астроцитами и прототипом антигена в дифференцирующей нервной ткани [37]. Именно в астроцитах происходит интенсивный синтез данного белка. GFAP необходим для формирования стабильных контактов астроцитов с олигодендроцитами, миелиновыми оболочками и синапсами в ответ на повреждение нейронов, что может иметь решающее значение для морфогенеза ЦНС. С помощью GFAP также протекают процессы митоза астроцитов. Изменение концентраций данного белка было предложено в качестве показателя реактивного глиоза в условиях повреждения ЦНС различного генеза. В научных базах были найдены публикации, посвященные изучению ассоциаций GFAP, СОА/ГС и НКД только во взрослой популяции. В исследовании A. Guzel и соавт. продемонстрирована положительная корреляция



между тяжестью заболевания и уровнем сывороточного GFAP у лиц среднего возраста [38]. У пациентов с СОА/ГС GFAP показал себя как предиктор снижения нейрогенеза и потенциального НКД [39].

Группой отечественных ученых (2024) была проанализирована взаимосвязь нейроспецифических белков, в том числе GFAP, с когнитивными нарушениями у пациентов с СОА/ГС. Выявлено повышение его концентраций у пациентов с нарушениями по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) [40]. Нейромаркер GFAP определен как предиктор поражения нервной системы у пациентов с СОА/ГС.

В эксперименте показана ассоциация повышенной экспрессии GFAP с морфологическими изменениями в гиппокампе и когнитивной дисфункцией у мышей, подвергшихся действию прерывистой гипоксии как модели СОА/ГС [41].

T. Macheda и соавт. [42] обнаружили у мышей, подвергнутых ХРГ, сочетание повышенной амилоидной нагрузки как маркера БА с увеличением экспрессии GFAP как маркера реактивного ответа астроцитов при нейровоспалении, связанном с СОА/ГС.

Как и в отношении белков S100B и NSE, не обнаружено публикаций о роли GFAP в патогенезе и диагностике поражений мозга при СОА/ГС в детском возрасте. Тем не менее найдены экспериментальные и клинические работы, посвященные изучению изменения экспрессии GFAP (а также плотности GFAP-позитивных астроцитов в тканях мозга) при ГИП мозга у новорожденных и младенцев и его частого последствия в виде синдрома внезапной детской смерти (СВДС), симптомокомплекс которого включает появление эпизодов апноэ во сне, но преимущественно центрального генеза, а следовательно, и наличие ХРГ. Показано, что более выраженные изменения на магнитно-резонансной томограмме головного мозга при ГИП ЦНС и его тяжесть положительно коррелируют с высокой концентрацией GFAP в плазме [43].

Применение терапии фактором роста фибробластов 21 [44] в отношении новорожденных мышей с моделированным ГИП гиппокампа не влияло на уровень экспрессии GFAP. Однако в одном исследовании использование гипотермии в качестве терапии ГИП ЦНС у новорожденных позволило дополнительно повысить уровень данного белка [45], а в другом этот уровень оставался повышенным при средней и тяжелой степени ишемии [46]. GFAP также был назван биомаркером с наибольшим потенциалом для прогнозирования долгосрочных неврологических нарушений у новорожденных с ГИП ЦНС [47]. У младенцев с СВДС не обнаружено значимого изменения экспрессии GFAP, что указывает на иной путь ингибирования нейронов, потери экспрессии белка и нарушения функциональности нескольких групп нейронов ствола мозга [48]. Полученные результаты не позволяют однозначно определить GFAP в качестве маркера СОА/ГС и НКД у детей и подростков, что требует проведения дополнительных научных исследований в разных возрастных когортах.

Бета-амилоид (Aβ40 и Aβ42) и тау-белок (p-тау)

Aβ – пептид, состоящий из 40–43 аминокислотных остатков, образующийся из белка-предшественника (APP) с участием фермента β-секретазы. Этот белок является главным компонентом диффузных и сенильных бляшек. Принято выделять две формы Aβ: Aβ40, находящийся в ядре зрелых амилоидных бляшек, и Aβ42, расположенный в диффузных амилоидных агрегатах [49].

p-тау – фосфорилированный белок, основная физиологическая роль которого заключается в стабилизации микротрубочек в аксонах нейронов. Развитие нейроксональной дегенерации приводит к увеличению высвобождения p-тау, его укорочению, сворачиванию и гиперфосфорилированию с последующим образованием нейрофибриллярных клубков (НФК) [50]. Амилоидные бляшки и НФК являются основными структурными элементами поражения головного мозга при БА. Aβ42, соотношение Aβ42/Aβ40, а также p-тау служат доказанными биомаркерами БА и когнитивного снижения, а определение их малоинвазивным (в крови) или неинвазивным (в слюнной жидкости) способом является альтернативой высокоинвазивным, не всегда доступным и нагрузочным для пациента методикам (анализ цереброспинальной жидкости, позитронно-эмиссионная, магнитно-резонансная томография головного мозга), что особенно актуально в педиатрии.

Изучению маркеров БА при СОА/ГС посвящены многочисленные работы отечественных и зарубежных ученых, однако полученные результаты противоречивы. Так, X.L. Yu и соавт. (2015) [51] и S. Bhuniya и соавт. [52] обнаружили, что у пациентов с СОА/ГС определяются более высокие концентрации Aβ40 и Aβ42 в сыворотке крови, общего тау-белка и p-тау. V. Motamedi и соавт. (2018) [53] наблюдали только повышение p-тау (по сравнению с контролем), что свидетельствует о влиянии ХРГ, ФС и дефицита дельта-сна на эти маркеры. Влияние терапии СОА/ГС на уровень Aβ продемонстрировано Y.S. Ju и соавт. (2019) [54], что подчеркивает значимость восстановления кислородного градиента во время сна для адекватного высвобождения и клиренса амилоидного белка в головном мозге. При этом И.М. Мадаевой и соавт. (2019) доказано, что наличие СОА/ГС ассоциировано со снижением концентрации Aβ42 в плазме крови [55]. Проведение курса PAF-терапии приводит к повышению концентрации Aβ42, но она не достигает контрольных значений. Учеными также были оценены взаимосвязи повышенной амилоидной нагрузки с НКД. Выявлено, что большие концентрации Aβ и p-тау отрицательно коррелируют с функцией памяти и когнитивной гибкостью [56], а также с суммой баллов по MoCA [57].

В ходе информационного поиска было найдено два исследования биомаркеров нейродегенерации при СОА/ГС (Aβ42 и тау-белок) у детей младшего и среднего школьного возраста [21]. Авторы показали значимое повышение концентрации Aβ42, но не тау-белка. При сочетании СОА/ГС и ожирения уровень Aβ42 возрастал более чем в четыре раза по сравнению со здоровыми сверстниками. Пилотное исследование



маркеров поражения ЦНС и НКД при СОА/ГС в подростковом возрасте было проведено группой отечественных ученых. Авторы продемонстрировали сходный с детским возрастом паттерн изменения концентрации Аβ42 при СОА/ГС, в том числе на фоне ожирения [20], а также наличие значимых ассоциаций с характеристиками паттерна «сонных» веретен на ЭЭГ сна и медленноволновой активностью [22]. Малочисленные данные по этой проблеме в педиатрии требуют продолжения исследований по поиску новых молекулярных маркеров ранней нейродегенерации при СОА/ГС у детей и подростков, анализу их ассоциаций с когнитивным функционированием и НКД, а также выявлению возможности их использования в качестве индикаторов эффективности терапии.

Заключение

Приведенные данные демонстрируют значимые изменения нейроспецифических белков и индикаторов нейродегенерации у взрослых пациентов с СОА/ГС. Между тем результаты подобных немногочисленных исследований в педиатрии продемонстрировали наличие крайне ограниченного числа биомаркеров, показавших достоверные изменения и корреляции как с СОА/ГС-ассоциированными характеристиками сна, так и с характеристиками когнитивных функций. BDNF как молекулярный регулятор и маркер нейропластичности и Аβ как маркер ранних нейродегенеративных изменений, значимые вариации которых определены в исследова-

ниях у детей с СОА/ГС, представляют определенный интерес в качестве потенциальных индикаторов НКД в детском и подростковом возрасте. Значение имеют мало- и неинвазивные методы забора биоматериала для определения этих маркеров с высокой точностью, не уступающей их детекции в цереброспинальной жидкости, благодаря совершенствованию лабораторных методов. Однако подобные методики в настоящее время применяются лишь в научных целях и не внедрены в клиническую практику из-за небольшого количества исследований и неоднозначных результатов. Именно поэтому дальнейшее изучение специфических белков ЦНС и маркеров нейродегенерации при воздействии ХРГ у детей и подростков с СОА/ГС считается перспективным как в аспекте уточнения патогенеза повреждения головного мозга и НКД, так и с позиции повышения чувствительности и валидации разработанных методик для применения в педиатрической практике в целях выполнения ранней (доклинической) диагностики и оценки эффективности терапии. *

Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы «Ключевые закономерности и механизмы формирования нарушений здоровья детей и подростков как основа персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в современной педиатрии», 2020–2025 гг. (№ 121022500178-3).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Mohammadi A., Sutherland K., Cistulli P.A. Sleep disordered breathing: management update. Intern. Med. J. 2017; 47 (11): 1241–1247.
2. Kitamura T., Miyazaki S., Kobayashi R., et al. Obstructive sleep apnea in preschool-aged Japanese children – efficiency of screening using lateral neck radiography. Acta Otolaryngol. 2016; 136 (6): 606–612.
3. Schwab R.J., Kim Chr., Bagchi Sh., et al. Understanding the anatomic basis for obstructive sleep apnea syndrome in adolescents. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015; 191 (11): 1295–1309.
4. Бердина О.Н., Мадаева И.М., Рычкова Л.В. Ожирение и нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования: точки соприкосновения и перспективы терапии. Acta Biomedica Scientifica. 2020; 5 (1): 21–30.
5. Quinlan C.M., Hansel O., Tapia I.E. Upper airway visualization in pediatric obstructive sleep apnea. Paediatr. Respir. Rev. 2019; 32: 48–54.
6. Martinez-Garcia M.A., Sánchez-de-la-Torre M., White D.P., Azarbarzin A. Hypoxic burden in obstructive sleep apnea: present and future. Arch. Bronconeumol. 2023; 59 (1): 36–43.
7. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Осипова Е.В., Мадаева И.М. Липидный статус и окислительный стресс при синдроме обструктивного апноэ сна у женщин в менопаузе. Терапевтический архив. 2019; 91 (10): 48–53.
8. Barceló A., Morell-Garcia D., Salord N., et al. A randomized controlled trial: branched-chain amino acid levels and glucose metabolism in patients with obesity and sleep apnea. J. Sleep Res. 2017; 26 (6): 773–781.
9. Lim D. C., Pack A. I. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier. Sleep Med. Rev. 2014; 18 (1): 35–48.
10. Ковальчук В.В. Когнитивная дисфункция. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (31): 40–52.
11. Мадаева И.М., Титова Е.В., Бердина О.Н. и др. GDF11 (белок «молодости») и GDF15 (белок «старости») в плазме крови у пациентов с синдромом апноэ сна: пилотное исследование. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2024; 177 (2): 250–254.
12. Семенова 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.
13. Daulatzai M. A. Evidence of neurodegeneration in obstructive sleep apnea: Relationship between obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in the elderly. J. Neurosci. Res. 2015; 93 (12): 1778–1794.



14. Qian S., Zhang X., Wang T., Zhang L., et al. Effects of comprehensive swallowing intervention on obstructive sleep apnea and dysphagia after stroke: a randomized controlled trial. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2022; 31 (8): 106521.
15. He Y., Dong N., Wang X., Lv R.J., et al. Obstructive sleep apnea affects cognition: dual effects of intermittent hypoxia on neurons. *Sleep Breath.* 2024; 28 (3):1051–1065.
16. Isaiah A., Ernst T., Cloak C.C., et al. Associations between frontal lobe structure, parent-reported obstructive sleep disordered breathing and childhood behavior in the ABCD dataset. *Nat. Commun.* 2021; 12 (1): 2205.
17. Lee M.H., Sin S., Lee S., et al. Cortical thickness and hippocampal volume in adolescent children with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2023; 46 (3): zsc201.
18. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю. Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2018; 2: 22–28.
19. Nedergaar M. Neuroscience. Garbage truck of the brain. *Science.* 2013; 340 (6140): 1529–1530.
20. Бердина О.Н., Мадаева И.М., Большакова С.Е. и др. Синдром обструктивного апноэ сна и бета-амилоид 42 у подростков: результаты пилотного исследования. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022; 7 (3); 12–21.
21. Kheirandish-Gozal L., Philby M.F., Alonso-Álvarez M.L., et al. Biomarkers of Alzheimer disease in children with obstructive sleep apnea: effect of adenotonsillectomy. *Sleep.* 2016; 39 (6): 1225–1232.
22. 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.
23. 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.
24. 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: 5–10.
25. 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.
26. Panaree B., Chantana M., Wasana S., Chairat N. Effects of obstructive sleep apnea on serum brain-derived neurotrophic factor protein, cortisol, and lipid levels. *Sleep Breath.* 2011; 15 (4): 649–656.
27. Wang Y., Wang J.J., Zhao M.Q., Li Y.Z. 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.
28. 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).* 2022; 8: 835515.
29. Wang W.H., He G.P., Xiao X.P., et al. Relationship between brain-derived neurotrophic factor and cognitive function of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome patients. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2012; 5 (11): 906–910.
30. Zhang P., Tan C.-W., Chen G.-H., et al. Patients with chronic insomnia disorder have increased serum levels of neurofilaments, neuron-specific enolase and S100B: Does organic brain damage exist? *Sleep Med.* 2018; 48: 163–171.
31. Koh S.X.T., Lee J.K.W. S100B as a marker of brain damage and blood-brain barrier disruption following exercise. *Sport Med.* 2014; 44 (3): 369–386.
32. Rezaei F., Abbasi H., Sadeghi M., Imani M.M. The effect of obstructive sleep apnea syndrome on serum S100B and NSE levels: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 31.
33. Riad E., Nasser M., Hussein M.H., Toraih E.A., et al. Serum S100B: a possible biomarker for severity of obstructive sleep apnea. *Egypt. J. Chest. Dis. Tuberc.* 2017; 66: 639–43.
34. Demirci Sağlam G., Zamani A., Yosunkaya Ş., Kılınc İ. Serum S100A12 and S100B proteins are independent predictors of the presence and severity of obstructive sleep apnea. *Turk. J. Med. Sci.* 2019; 49 (3): 746–754.
35. Feng X., Kang X., Zhou F., et al. Serum S100 protein and NSE levels and significance of changes after treatment in patients with severe OSAHS. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2014; 28 (21): 1665–1669.
36. Скрипченко Н.В., Широкова А.С. Нейронспецифическая енолаза и белок S100 – биомаркеры поврежденный головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение. *Научно-практический журнал. Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2016; 4 (50): 16–25.
37. Pang Z., Kushiyama A., Sun J., et al. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) is a novel biomarker for the prediction of autoimmune diabetes. *FASEB J.* 2017; 31 (9): 4053–4063.
38. Guzel A., Saliş O. Plasmatic profiles of cytokines/chemokines, glial fibrillary acidic protein (GFAP) and MRI brain damage in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). *Sleep Breath.* 2024; 28 (5): 2295–2302.
39. Khalaji A., Behnoush A.H., Shobeiri P., et al. Association between brain-derived neurotrophic factor levels and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2023; 27 (3): 829–841.
40. Рубина С.С., Чичановская Л.В., Макарова И.И. и др. Взаимосвязь нейроспецифических белков с нейровизуализацией и когнитивными нарушениями у пациентов с обструктивным апноэ сна. *Медицинский совет.* 2024; 18 (5): 98–106.
41. She N., Shi Y., Feng Y., et al. NLRP3 inflammasome regulates astrocyte transformation in brain injury induced by chronic intermittent hypoxia. *BMC Neurosci.* 2022; 23 (1): 70.
42. Macheda T., Roberts K., Lyons D.N., et al. Chronic intermittent hypoxia induces robust astrogliosis in an Alzheimer's disease-relevant mouse model. *Neurosci.* 2019; 398: 55–63.



43. Toorell H., Carlsson Y., Hallberg B., et al. Neuro-specific and Immuno-Inflammatory biomarkers in umbilical cord blood in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neonatology*. 2024; 121 (1): 25–33.
44. Herrmann J.R., Kochanek P.M., Vagni V.A., et al. FGF21 modulates hippocampal cold-shock proteins and CA2-subregion proteins in neonatal mice with hypoxia-ischemia. *Pediatr. Res.* 2023; 94 (4): 1355–1364.
45. Jiang S.-H., Wang J.-X., Zhang Y.-M., Jiang H.-F. Effect of hypothermia therapy on serum GFAP and UCH-L1 levels in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014; 16 (12): 1193–1196.
46. Chalak L.F., Sánchez P.J., Adams-Huet B., et al. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J. Pediatr.* 2014; 164 (3): 468–74.e1.
47. Lv H., Wang Q., Wu S., et al. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. *Clin. Chim. Acta*. 2015; 450: 282–297.
48. Hunt N.J., Waters K.A., Machaalani R. Promotion of the unfolding protein response in orexin/dynorphin neurons in sudden infant death syndrome (SIDS): elevated pPERK and ATF4 expression. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54 (9): 7171–7185.
49. Yang Y., Arseni D., Zhang W., et al. Cryo-EM structures of amyloid- β 42 filaments from human brains. *Science*. 2022; 375 (6577): 167–172.
50. Васенина Е.Е., Левин О.С. Современные подходы к клинической диагностике и лечению мультисистемных дегенераций, связанных с накоплением тау-протеина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (10–2): 22–30.
51. Bu X.L., Liu Y.H., Wang Q.H., et al. Serum amyloid-beta levels are increased in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sci. Rep.* 2015; 5: 13917.
52. Bhuniya S., Goyal M., Chowdhury N., Mishra P. Intermittent hypoxia and sleep disruption in obstructive sleep apnea increase serum tau and amyloid-beta levels. *J. Sleep Res.* 2022; 31 (5): e13566.
53. Motamedi V., Kanefsky R., Matsangas P., et al. Elevated tau and interleukin-6 concentrations in adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2018; 43: 71.
54. Ju Y.S., Zangrilli M.A., Finn M.B., et al. Obstructive sleep apnea treatment, slow wave activity, and amyloid-beta. *Ann. Neurol.* 2019; 85 (2): 291–295.
55. 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.
56. Cavuoto M.G., Robinson S.R., O'Donoghue F.J., et al. Associations between amyloid burden, hypoxemia, sleep architecture, and cognition in obstructive sleep apnea. *J. Alzheimers Dis.* 2023; 96 (1): 149–159.
57. Sun H., Gao Y., Li M., et al. Altered amyloid-beta and tau proteins in neural-derived plasma exosomes in obstructive sleep apnea. *J. Sleep Med.* 2022; 94: 76–83.

The Role of Neurospecific Proteins and Neurodegeneration Markers in the Pathogenesis, Diagnosis and Evaluation of Therapy's Efficiency of Cognitive Impairment in Pediatric Patients with Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome

O.N. Berdina, PhD, I.M. Madaeva, PhD, L.V. Rychkova PhD, Corr. Mem. of RAS

Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Irkutsk

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

Purpose to analyze the role of central nervous system (CNS) proteins as biomarkers of brain tissue damage/early neurodegeneration and the possibilities of their use for diagnosis and evaluation of therapy's efficiency of cognitive impairment (CI) in children and adolescents with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSA/HS).

Material and methods. An information search was conducted using keywords in domestic (e-library) and international (PubMed, Scopus, Web of Science) databases over the past 15 years on the role of neurospecific proteins and neurodegeneration markers in the pathogenesis of CI in OSA/HS, including pediatrics, methods of their laboratory analysis, use both as molecular indicators and therapy's efficiency.

Results. It is shown that CNS proteins may be of interest as molecular markers of not only brain damage, but also cognitive decline, including at the preclinical stage. OSA/HS is a disease invariably accompanied by changes in brain tissue due to chronic remitting hypoxia (CRH). However, there are very few works devoted to the study of CNS proteins in OSA/HS, as well as their consideration as biomarkers of CI and indicators of the success of pathogenetically based therapy both in children and adolescents.

Conclusion. Further studies of CNS specific proteins and markers of neurodegeneration under CRH in OSA/HS pediatric patients are promising both for clarifying the pathogenesis of brain damage and CI, and for increasing the sensitivity and validation of the developed methods for use in pediatric practice for early (preclinical) diagnosis evaluation of therapy's efficiency.

Keywords: obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, neurospecific proteins, neurodegeneration, pathogenesis, biomarkers, diagnostics, therapeutic effects, children, adolescents