

Синдром обструктивного апноэ сна: ночная интермиттирующая гипоксия и активность теломеразного комплекса

И.М.Мадаева , Н.В.Курашова, О.Н.Бердина, Е.С.Титова, Н.В.Семенова, С.И.Колесников, Л.И.Колесникова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Резюме

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) относится к распространенной патологии дыхательных путей и характеризуется повторяющимися эпизодами остановки дыхания во время сна вследствие периодического спадения верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях. Продемонстрирован факт укорочения в теломерах концевых участков хромосом при интермиттирующей ночной гипоксии и фрагментации сна у пациентов с СОАС, при этом устранение патофизиологических триггеров СОАС способствовало увеличению относительной длины теломер. Актуальным представляется поиск взаимосвязи теломер и активности теломеразного комплекса (ТК) со структурными компонентами сна, показателями насыщения крови кислородом при СОАС. **Целью** исследования явилась оценка активности основных компонентов ТК и определение его взаимосвязи со структурными компонентами сна и уровнем десатурации у пациентов с СОАС. **Материалы и методы.** Основную (1-ю) группу составили пациенты ($n = 32$: 100 % – мужчины; средний возраст – $51,2 \pm 3,1$ года) с жалобами на храп, остановки дыхания во время сна, повышенную дневную сонливость. Контрольную группу (2-ю) составили добровольцы ($n = 26$) без клинических проявлений СОАС, подобранные по типу «копия-пара». Обострений хронических заболеваний у пациентов обеих групп не установлено. В рамках исследования проводились анкетирование, полисомнографический мониторинг, определение относительной длины теломер методами полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа для оценки активности основных компонентов ТК, статистические методы анализа. **Результаты.** Выявлены достоверные различия в функционировании теломер и ТК – теломеразной обратной транскриптазы (TERT) и белка-1, ассоциированного с теломеразой теломеразной субъединицы (TERP1), определена значимая положительная взаимосвязь в 1-й группе с уровнями сатурации крови кислородом, теломер и активностью TERP1. **Заключение.** У пациентов с СОАС выявлен факт снижения активности ТК и длины теломер, доказана их положительная взаимосвязь с уровнем сатурации крови кислородом при интермиттирующей ночной гипоксии.

Ключевые слова: апноэ, гипоксия, сон, теломеры, теломераза, старение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование данного научного исследования осуществлялось Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск) и является фрагментом темы научно-исследовательской работы.

Этическая экспертиза. Протокол исследования от 20.09.19 № 5 утвержден Комитетом по биомедицинской этике при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». В работе с пациентами соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (последний пересмотр Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.). Информированное добровольное согласие подписано каждым пациентом, участвующим в исследовании во время визита и информирования о протоколе исследования, последующего лечения и контроля состояния после 3-месячного курса терапии.

© Мадаева И.М. и соавт., 2023

Для цитирования: Мадаева И.М., Курашова Н.В., Бердина О.Н., Титова Е.С., Семенова Н.В., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Синдром обструктивного апноэ сна: ночная интермиттирующая гипоксия и активность теломеразного комплекса. *Пульмонология*. 2023; 4181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-4181

Obstructive sleep apnea syndrome: nocturnal intermittent hypoxia and telomerase complex activity

Irina M. Madaeva , Nadezhda A. Kurashova, Olga N. Berdina, Elizabet V. Titova, Natalya V. Semenova, Sergey I. Kolesnikov, Lyubov I. Kolesnikova

Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”: ul. Timiryazeva 16, Irkutsk, 664003, Russia

Abstract

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common pathology of the respiratory system characterized by upper airway blockage during sleep. The blockage is caused by intermittent throat collapse and thereby no lung ventilation with preserved respiratory efforts. Earlier we demonstrated that telomeres at the end of chromosomes shorten during intermittent nocturnal hypoxia and sleep fragmentation in OSA patients; the elimination of OSA triggers contributed to an increase in relative telomere length (RTL). The search for the relationship between telomeres and the telomerase complex activity with the sleep stages, as well as indicators of blood oxygen saturation in OSA, seems relevant. **Aim.** To evaluate the activity of the

telomerase complex main components and to determine its relationship with the sleep phases and the level of desaturation in patients with OSA. **Methods.** The main group included 32 men (age 51.2 ± 3.1 years) with complaints of snoring, respiratory arrest during sleep, and increased daytime sleep. The control group consisted of 26 matched volunteers without clinical manifestations of OSA. Patients of both groups did not have any exacerbations of their chronic conditions at baseline. The study included questionnaires, polysomnography monitoring, analysis of the RLT by PCR, ELISA to determine activity of the telomerase complex components, and statistical analysis. **Results.** Differences were revealed in the functioning of telomeres and the TERT, TEP1. A positive relationship between the oxygen blood saturation, telomere length and TERT activity was found in OSA patients. **Conclusion.** We have identified the decrease in RLT and the telomerase complex activity and proved their positive relationship with the oxygen saturation during intermittent nocturnal hypoxia in OSA patients.

Key words: apnea, hypoxia, sleep, telomeres, telomerase, aging.

Conflict of interests. The authors declare absence of any conflicts of interests.

Funding. This scientific research was funded by the Federal State Public Scientific Institution "Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems" using the equipment of the Central Research and Development Center for Progressive Personalized Health Technologies, Irkutsk.

Ethical expertise. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee at Federal State Public Scientific Institution "Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems" (September 20, 2019, Protocol No.5). The ethical principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (last revised by Fortaleza, Brazil, October 2013) were respected. Informed voluntary consent was signed by each patient participating in the study during the visit and informing about the study protocol, subsequent treatment and follow-up after a 3-month treatment course.

© Madaeva I.M. et al., 2023

For citation: Madaeva I.M., Kurashova N.A., Berdina O.N., Titova E.V., Semenova N.V., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Obstructive sleep apnea syndrome: nocturnal intermittent hypoxia and telomerase complex activity. *Pul'monologiya*. 2023; 4181 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-4181

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) относится к распространенной патологии дыхательных путей и характеризуется повторяющимися эпизодами остановки дыхания во время сна вследствие периодического спадения верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях. Повышенная дневная сонливость, которая носит крайне угрожающий характер в континууме «сон-бодрствование», объясняется интермиттирующим снижением насыщения крови кислородом в сочетании с выраженной фрагментацией сна [1, 2].

По некоторым оценкам, за последние 20 лет распространенность СОАС увеличилась на 30 %. По данным последних широкомасштабных эпидемиологических исследований продемонстрирована высокая распространенность СОАС в общей популяции: СОАС различной степени тяжести страдают 34 % мужчин и 17 % женщин [3]. В литературе активно дискутируется проблема гипоксических состояний при апноэ и индуцируемых ими активаций свободнорадикального окисления, неспецифического воспаления и их взаимосвязи с эпигенетическим старением организма [4].

По результатам метаанализа 38 исследований о влиянии на процессы старения и течения возраст-зависимых заболеваний тренировочных режимов периодической гипоксии / нормоксии, периодической гипоксии / гипероксии в сравнении с интермиттирующей ночной гипоксией при СОАС выявлено, что периодические гипоксия / нормоксия и гипоксия / гипероксия оказывают положительное влияние на несколько возрастных параметров, включая качество жизни, когнитивные и физические функции, уровень глюкозы и холестерина / липопротеинов низкой плотности в плазме крови, систолическое кровяное давление, эритроциты и воспаление [5].

По данным ряда исследований [6] утверждается, что умеренная прерывистая гипоксия индуцирует активность обратной транскриптазы теломеразы (TERT) и стабилизацию теломер, задерживает индукцию

экспрессии маркеров, связанных со старением, и β -галактозидазы, связанной со старением, активирует метаболический сдвиг и повышает устойчивость к проапоптотическим стимулам. Напротив, периодическая гипоксия при СОАС вызывает гипертонию, метаболический синдром, нарушение функции сосудов, снижение качества жизни и когнитивных показателей, прогрессирующее старение мозга, повышение резистентности к инсулину, пероксид водорода в плазме и укорочение теломер. Таким образом, предполагается, что основным фактором, определяющим направление действия периодической гипоксии, является интенсивность и продолжительность воздействия. Однако исследования на большой выборке лиц, по результатам которых доказано, что при периодических гипоксически-, гипероксически-, нормоксических тренировочных режимах на самом деле увеличивается продолжительность жизни людей, отсутствуют.

Показано, что фрагментированный сон и интермиттирующая гипоксия, а также смещение редокс-баланса в сторону окислительного стресса приводит к накоплению окислительных повреждений [7–9]. Известно, что на клеточном уровне активные формы кислорода оказывают влияние на жизненно важные биомолекулы, вызывая разрыв двухнитевой ДНК с последующим укорочением теломер и приводя к клеточному старению. Существует понятие «предел Хейфлика», согласно которому, за всю жизнь клетка делится от 40 до 60 раз. По мере деления клетки теломер на конце хромосомы становится все меньше, а к концу жизненного цикла клетки они почти исчезают [10, 11].

Таким образом, актуальность последующих исследований в данном направлении доказывает роль репликативного старения в процессе старения человека.

C. Greider et al. (1985) [12] обнаружен специфический фермент — теломераза, или обратная транскриптаза, которая катализирует добавление специфических нуклеотидных повторов к 3'-концу хромосомы [13–16]. Показано, что существует комплекс теломеразы, основными компонентами которой является ката-

литическая белковая субъединица – теломеразная обратная транскриптаза (TERT), и рибонуклеотидная субъединица, являющейся ключевой теломеразной субъединицей белка-1, ассоциированного с теломеразой (TERP1) [17].

Таким образом, роль и функция теломеразы в наращивании концевых участков хромосом являются одним из основных компенсаторных механизмов, позволяющих отсрочить и / или предотвратить гибель клетки.

Согласно предварительным результатам, у пациентов с СОАС продемонстрирован факт укорочения в теломерах концевых участков хромосом при интермиттирующей ночной гипоксии и фрагментации сна, а при устранении патофизиологических триггеров СОАС увеличивалась относительная длина теломер [18]. Поэтому возникший интерес к активности теломеразного комплекса (ТК) при данной патологии является вполне закономерным.

Таким образом, поиск взаимосвязи теломер и активности ТК со структурными компонентами сна, а также показателями насыщения крови кислородом при СОАС представляется актуальным.

Целью данной работы являлась попытка исследования активности ТК и его взаимосвязи со структурными компонентами сна у пациентов с СОАС.

Материалы и методы

Основную (1-ю) группу составили пациенты ($n = 32$; 100 % – мужчины; средний возраст – $51,2 \pm 3,1$ года) с жалобами на храп, остановки дыхания во время сна, повышенную дневную сонливость. Контрольную группу (2-ю) составили добровольцы ($n = 26$) без клинических проявлений СОАС, подобранные по типу «копия-пара», т. е. являлись сопоставимыми по возрасту и индексу массы тела.

В соответствии с протоколом при первичном обращении в сомнологический центр наряду с общеклиническими исследованиями проводилось анкетирование с помощью специализированных опросников сна (см. таблицу). Диагноз СОАС средней степени тяжести был подтвержден посредством инструментального исследования сна. Обострений хронических заболеваний у пациентов обеих групп не установлено. Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие.

Протокол исследования от 20.09.19 № 5 утвержден Комитетом по биомедицинской этике при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». В работе с пациентами соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (последний пересмотр Фортеалеза, Бразилия, октябрь 2013 г.).

Анкетирование. В рамках исследования проводилось анкетирование с использованием опросника для быстрой самодиагностики синдрома обструктивного апноэ сна STOP-BANG [19]. Низкий риск развития СОАС средней и тяжелой степени классифицировался при оценке 0–2 балла, высокий риск – при оценке

5–8 баллов. При оценке 3–4 балла (средний диапазон) для классификации требовались дополнительные критерии [20].

У обследуемых 1-й группы отмечен высокий риск апноэ – 5–7 баллов согласно STOP-BANG. Для оценки повышенной дневной сонливости проводилось анкетирование по шкале Эпфорта [21]. Выраженная дневная сонливость классифицируется при оценке > 5 баллов, повышенная потребность в сне – при оценке 10 баллов.

Полисомнографический мониторинг. Полисомнографический (ПСГ) мониторинг проводился в сомнологическом центре с использованием системы Нейрон-Спектр-СМ / ПСГ (Иваново, Россия) по стандартной методике. При ночной многоканальной ПСГ проводились электроэнцефалография (С4, С3, О1, О2), электромиография, электрокардиография, электрокулография (движения глазных яблок) правого (ROC) и левого (LOC) глаза; выполнялся контроль воздушного потока в носу и во рту через термистор; оценивались грудное и брюшное респираторное усилие, храп; определялось насыщение крови кислородом путем наложения дигитального датчика; положение тела во время сна. СОАС классифицировался как средней тяжести при индексе апноэ / гипопноэ (ИАГ) – 15,1–30 событий в час [22].

Определение относительной длины теломер. Материалом для проведения исследования служили пробы ДНК, экстракция которых осуществлялась из образцов цельной венозной крови. Кровь собиралась в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой-К3 в качестве антикоагулянта. ДНК из замороженной крови выделялась с использованием набора для выделения ДНК «ДНК-Экстран-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Оценка относительной длины теломер проводилась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе *Bio-Rad CFX* (США) с использованием праймеров и протокола проведения реакции по *R.M. Cawthon* (2009) [23]. Определение относительной длины теломер (ΔCt) проводилась трехкратно для каждого образца ДНК. Внутренним контролем, относительно которого определялась длина теломерного повтора, служил альбумин, ΔCt определялась при помощи их разницы.

Определение активности основных компонентов теломеразного комплекса. Забор крови для исследования производился в утренние часы натощак, из локтевой вены в вакуумную пробирку с активатором образования сгустка (клот-активатор). Активность основных компонентов ТК – TERT и TERP1 – определялась с использованием коммерческих наборов для количественного иммуноферментного анализа на 96-луночных планшетах полуавтоматическим методом (ELISA) с помощью автоматического фотометра для микропланшет ELx808 (*BioTek Instruments Inc.*, США).

Статистический анализ данных. Полученные данные обрабатывались в программе *Statistica 6* (*Stat-Soft Inc.*, США). Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков ис-

Таблица
Клиническая характеристика и данные обследования пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна по сравнению с таковыми в группе контроля ($M \pm \sigma$)

Table
Clinical characteristics and examination data of patients with obstructive sleep apnea vs the control group ($M \pm \sigma$)

Характеристика	Основная группа	Контрольная группа	p (Т, χ^2)
Число пациентов, n	32	26	
Возраст, годы	51,200 \pm 3,100	49,600 \pm 2,800	0,75
ИМТ, кг / м ²	30,400 \pm 2,500	28,300 \pm 1,700	0,6
Окружность шеи, см	39,200 \pm 3,500	32,600 \pm 2,300	0,035
Окружность талии, см	98,900 \pm 10,500	84,200 \pm 4,700	0,032
Артериальная гипертензия 1-й степени, II стадии, риск 2, n (%)	24 (75)	2 (8)	0,000
ХБП	0	0	–
ХСН	0	0	–
Заболевания ЖКТ, n (%)	10 (31,2)	9 (36)	0,064
Заболевания почек, n (%)	2 (6,25)	1 (4)	0,07
ХОБЛ, n (%)	5 (15,6)	4 (15,3)	0,085
Оценка по опроснику STOP-BANG, баллы	7,000 \pm 2,100	2,400 \pm 1,900	0,02
Шкала Эпфорта, баллы	10,100 \pm 0,890	4,420 \pm 1,140	0,001
Стадия дремоты и «сонных веретен», %	72,400 \pm 17,400	65,200 \pm 20,130	0,065
Медленноволновой сон, %	12,500 \pm 7,200	20,900 \pm 8,420	0,042
Фаза быстрых движений глазных яблок, %	12,400 \pm 9,110	25,850 \pm 21,440	0,004
Средняя сатурация, %	86,700 \pm 3,400	95,700 \pm 2,100	0,000
ИАГ, событий в час	23,400 \pm 2,500	3,300 \pm 1,200	0,001
Общая эффективность сна, %	85,100 \pm 3,300	97,300 \pm 1,700	0,055
Время бодрствования в течение ночного сна после засыпания, мин	9,300 \pm 1,500	12,500 \pm 3,100	0,06
Δ Ct	0,280 \pm 0,030	0,320 \pm 0,020	0,01
ТК			
TERT, нг / мл	0,042 \pm 0,015	0,136 \pm 0,024	0,020
TEP1, нг / мл	0,064 \pm 0,011	0,127 \pm 0,037	0,000

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; STOP-BANG – опросник для быстрой самодиагностики синдрома обструктивного апноэ сна; ИАГ – индекс апноэ / гипопноэ; $p < 0,05$ – статистически достоверно (t-критерий Стьюдента); ТК – теломеразный комплекс; TERT – теломеразная обратная транскриптаза; TEP1 – белок-1, ассоциированный с теломеразой; Δ Ct – относительная длина теломер.

Note: $p < 0.05$ – statistically significant (Student's t-test).

пользовали тест Шапиро–Уилка, применяемый для небольших выборок ($n < 50$). В случае нормального распределения данных применялся параметрический метод (парный критерий Стьюдента – среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$)). Качественные данные сравнивались с помощью критерия χ^2 и указывались в абсолютных значениях и процентных долях. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Согласно условиям примененного нормального распределения, корреляции между уровнем сатурации и активностью компонентов ТК рассчитывались по оценке выборочного линейного коэффициента парной корреляции Пирсона. При этом если $r < 0$, то корреляционная связь считалась отрицательной, если $r > 0$ – прямой. Уровень достоверности принимался при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика и данные обследования пациентов с СОАС в сравнении с контрольной группой представлена в таблице.

По результатам исследований продемонстрирована сопоставимость групп по демографическим показателям, наличию хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и хронической обструктивной болезни легких. Для клинической картины СОАС характерно значимое преобладание артериальной гипертензии, основным признаком СОАС является увеличение окружности шеи и талии.

По результатам ПСГ объективно подтвердилось наличие эпизодов апноэ с последующей десатурацией

и изменением структуры сна в виде уменьшения фаз медленноволнового сна и быстрых движений глазных яблок. Статистически достоверные различия в функционировании теломер и ТК – TERT и TEP1 – у пациентов 1-й и 2-й групп также доказывает значимая положительная взаимосвязь у пациентов с СОАС между уровнем сатурации крови кислородом, теломер и активностью TEP ($r = 0,386$; $p = 0,043$ и $r = 0,4435$; $p = 0,016$ соответственно), а также между уровнем теломер и активностью TEP1 ($r = 0,586$; $p = 0,001$ соответственно).

Обсуждение

Согласно полученным результатам подтверждена гипотеза о снижении активности теломеразы у пациентов с СОАС по сравнению с таковой у пациентов группы контроля. Подобные результаты получены E.S.Epel et al. (2006), которыми показана зависимость уровня теломеразных компонентов от абдоминального ожирения, дислипидемии, нарушения гликемии натощак [24]. Пациенты 1-й группы отличались от группы контроля наличием этих факторов риска. При СОАС описано сокращение относительной длины теломер и изменение их длины после устранения интермиттирующей гипоксии и восстановления структуры сна [18].

Следует отметить, что динамическое равновесие между укорочением теломер и их удлинением зависит от активности ТК, причем потеря потенциала теломерной защиты обусловлена множеством различных факторов [25–27]. С точки зрения нарушения дыхания во время сна этот факт закономерен с позиции гипоксического паттерна. Повторяющиеся эпизоды тканевой гипоксии во время периодов ночного апноэ, повреждая клетки и ткани организма, вызывают повышение уровня катаболизма и экскреции метаболитов белков, липидов и нуклеиновых кислот с последующим развитием на этом фоне различных метаболических нарушений [28, 29]. Возможно, данные нарушения приводят к дисбалансу между сокращением теломер во время деления клетки и потенциалом теломеразной активности, ускоряя процессы преждевременного старения.

Исследования по оценке влияния гипоксических состояний на процессы старения немногочисленны, а полученные результаты являются достаточно противоречивыми. По данным ряда работ показано, что кратковременное воздействие эпизодов легкой гипоксии может обеспечить защиту определенных органов, тканей или клеток от более тяжелой гипоксии и ишемии [30] и обеспечить экономически эффективную стратегию улучшения метаболической функции [31].

Таким образом, факт снижения длины теломер является предметом активных исследований, и связь с уровнем сатурации подтверждается по данным ряда других исследований. Апноэ во сне оказалось важным предиктором укорочения теломер, независимым от других переменных (пол, возраст, индекс массы тела) и сопутствующих заболеваний (сахарный диабет,

инсульт, инфаркт миокарда) [32]. Однако исследования ТК при апноэ крайне немногочисленны.

Так, P.F.Tempaku et al. приведены данные о взаимосвязи ИАГ со снижением активности теломеразы в крови [33]. В настоящем исследовании показана взаимосвязь компонентов ТК между длиной теломер, уровнем сатурации и представленностью глубоких стадий сна. Соответственно, выявленный факт достоверного снижения активности теломераз у пациентов с СОАС по сравнению со здоровыми лицами может объяснить значимое снижение их длины теломер; этот факт не противоречит результатам работы [34].

Использование теломерной теории в медицине сна является одним из новых фундаментальных подходов в изучении процессов преждевременного, или патологического старения при нарушениях сна. Однако вывод об активации теломеразы извне является преждевременным. В настоящее время известно, что выраженная активация теломеразы вызывает бесконечный рост раковых клеток. Таким образом, требуется дальнейшее изучение состояния теломерно-теломеразных взаимоотношений у пациентов с СОАС при устранении интермиттирующей гипоксии.

Ограничениями исследования являются:

- небольшая выборка обследуемых, несмотря на репрезентативность выборки и тщательный подбор пациентов контрольной группы по типу «копия-пара»;
- исключение из исследования лиц женского пола;
- отсутствие лонгитудинального наблюдения.

Заключение

Установлен факт снижения активности ТК и длины теломер, доказана положительная взаимосвязь с уровнем сатурации крови кислородом при интермиттирующей ночной гипоксии у пациентов с СОАС.

Литература

1. Guilleminault C., Demen W.C. Sleep apnoea syndromes. New York: Alan R. Liss Inc.; 1978. Vol. 11. DOI: 10.1016/0013-4694(79)90271-2.
2. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа; 2002.
3. Peppard P.E., Young T., Barnet J.H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006–1014. DOI: 10.1093/aje/kws342.
4. Addison-Brown K.J., Letter A.J., Yaggi K. et al. Age differences in the association of obstructive sleep apnea risk with cognition and quality of life. *J. Sleep Res.* 2014; 23 (1): 69–76. DOI: 10.1111/jsr.12086.
5. Tessema B., Sack U., König B. et al. Effects of intermittent hypoxia in training regimes and in obstructive sleep apnea on aging biomarkers and age-related diseases: a systematic review. *Front. Aging Neurosci.* 2022; 14: 878278. DOI: 10.3389/fnagi.2022.878278.
6. Lou F., Chen X., Jalink M. et al. The opposing effect of hypoxia-inducible factor-2 α on expression of telomerase reverse transcriptase. *Mol. Cancer Res.* 2007; 5 (8): 793–800. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-0065.
7. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Петрова В.А. и др. Изменения процессов перекисного окисления липидов и системы антиокислительной защиты у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2009; (3): 24–27. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19916322/>

8. Мадаева И.М., Петрова В.А., Колесникова Л.И., Шевырталова О.Н. Синдром обструктивного апноэ / гипопноэ сна и перекисное окисление липидов. *Пульмонология*. 2009; (2): 65–69. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-2-65-69.
9. Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 154: 731–733. DOI: 10.1007/s10517-013-2041-4.
10. Suram A., Herbig U. The replicometer is broken: telomeres activate cellular senescence in response to genotoxic stresses. *Aging Cell*. 2014; 13 (5): 780–786. DOI: 10.1111/accel.12246.
11. Vaiserman A., Krasniykov D. Telomere length as a marker of biological age: state-of-the-art, open issues, and future perspectives. *Front. Genet.* 2021; 11: 630186. DOI: 10.3389/fgene.2020.630186.
12. Greider C.W., Blackburn E.H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*. 1985; 43 (2, Pt 1): 405–413. DOI: 10.1016/0092-8674(85)90170-9.
13. Oeseburg H., de Boer R.A., van Gilst W.H., van der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Arch.* 2010; 459 (2): 259–268. DOI: 10.1007/s00424-009-0728-1.
14. Смекалова Е.М., Зверева М.Э., Громенко Е.В. и др. Биосинтез и созревание теломеразной РНК: обзор. *Биохимия*. 2012; 77 (10): 1350–1361. Доступно на: <https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2012/77-10-1350/>
15. Fathi E., Charoudeh H.N., Sanaat Z., Farahzadi R. Telomere shortening as a hallmark of stem cell senescence. *Stem Cell Investig.* 2019; 6: 7. DOI: 10.21037/sci.2019.02.04.
16. Martynowicz H., Kornafel-Flak O., Urbanik D. et al. Coexistence of obstructive sleep apnea and telomerase activity, concentration of selected adipose tissue hormones and vascular endothelial function in patients with arterial hypertension. *Respir. Med.* 2019; 153: 20–25. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.05.009.
17. Podlevsky J.D., Chen J.J. It all comes together at the ends: telomerase structure, function, and biogenesis. *Mutat. Res.* 2012; 730 (1-2): 3–11. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.11.002.
18. Мадаева И.М., Курашова Н.А., Ухинов Э.Б. и др. Изменение относительной длины теломер у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна на фоне СИПАП-терапии: пилотное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова*. 2022; 122 (5-2): 52–57. DOI: 10.17116/jnevro.202212205252.
19. Chung F., Yang Y., Brown R., Liao P. Alternative scoring models of STOP-bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2014; 10 (9): 951–958. DOI: 10.5664/jcsm.4022.
20. Chung F., Abdullah H.R., Liao P. STOP-bang questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2016; 149 (3): 631–638. DOI: 10.1378/chest.15-0903.
21. Uehli K., Mehta A.J., Miedinger D. et al. Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2014; 18 (1): 61–73. DOI: 10.1016/j.smrv.2013.01.004.
22. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9 (2): 131–140. DOI: 10.1016/j.smrv.2004.09.007.
23. Cawthon R.M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic. Acids Res.* 2009; 37 (3): e.21. DOI: 10.1093/nar/gkn1027.
24. Epel E.S., Lin J., Wilhelm F.H. et al. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors. *Psychoneuroendocrinology*. 2006; 31 (3): 277–287. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.08.011.
25. Jafri M.A., Ansari S.A., Alqahtani M.H., Shay J.W. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome Med.* 2016; 8 (1): 69. DOI: 10.1186/s13073-016-0324.
26. Flores I., Cayuela M. L., Blasco M. A. Effects of telomerase and telomere length on epidermal stem cell behavior. *Science*. 2005; 309 (5738): 1253–1256. DOI: 10.1126/science.1115025.
27. Schmidt J.C., Cech T.R. Human telomerase: biogenesis, trafficking, recruitment, and activation. *Genes Dev.* 2015; 29 (11): 1095–1105. DOI: 10.1101/gad.263863.115.
28. Corey D.R. Telomeres and telomerase: from discovery to clinical trials. *Chem. Biol.* 2009; 16 (12): 1219–1223. DOI: 10.1016/j.chembiol.2009.12.001.
29. Bozic J., Galic T., Supe-Domic D. et al. Morning cortisol levels and glucose metabolism parameters in moderate and severe obstructive sleep apnea patients. *Endocrine*. 2016; 53 (3): 730–739. DOI: 10.1007/s12020-016-0925-6.
30. Debevec T., Pialoux V., Saugy J. et al. Prooxidant/antioxidant balance in hypoxia: a cross-over study on normobaric vs. hypobaric “live high-train low”. *PLoS One*. 2015; 10 (9): e0137957. DOI: 10.1371/journal.pone.0137957.
31. Mackenzie R.W.A., Watt P.A. Molecular and whole body insight of the mechanisms surrounding glucose disposal and insulin resistance with hypoxic treatment in skeletal muscle. *J. Diabetes Res.* 2016; 2016: 6934937. DOI: 10.1155/2016/6934937.
32. Vilovic M., Dogas Z., Ticinovic Kurir T. et al. Bone metabolism parameters and inactive matrix Gla protein in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2020; 43 (3): zsz243. DOI: 10.1093/sleep/zsz243.
33. Tempaku P.F., Mazzotti D.R., Hirotsu C. et al. The effect of the severity of obstructive sleep apnea syndrome on telomere length. *Oncotarget*. 2016; 7 (43): 69216–69224. DOI: 10.18632/oncotarget.12293.
34. Muller M., Rabelink T.J. Telomere shortening: a diagnostic tool and therapeutic target for cardiovascular disease? *Eur. Heart J.* 2014; 35 (46): 3245–3247. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu252.

Поступила: 17.10.22
Принята к печати: 17.12.22

References

- Guilleminault C., Demen W.C. Sleep apnoea syndromes. New York: Alan R. Liss Inc.; 1978. Vol. 11. DOI: 10.1016/0013-4694(79)90271-2.
- Veyn A.M., Eligulashvili T.S., Poluektov M.G. [Sleep apnoea syndromes: clinica, diagnosis, treatment]. Moscow: Eydos Media, 2002 (in Russian).
- Peppard P.E., Young T., Barnett J.H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006–1014. DOI: 10.1093/aje/kws342.
- Addison-Brown K.J., Letter A.J., Yaggi K. et al. Age differences in the association of obstructive sleep apnea risk with cognition and quality of life. *J. Sleep Res.* 2014; 23 (1): 69–76. DOI: 10.1111/jsr.12086.
- Tessema B., Sack U., König B. et al. Effects of intermittent hypoxia in training regimes and in obstructive sleep apnea on aging biomarkers and age-related diseases: a systematic review. *Front. Aging Neurosci.* 2022; 14: 878278. DOI: 10.3389/fnagi.2022.878278.
- Lou F., Chen X., Jalink M. et al. The opposing effect of hypoxia-inducible factor-2 α on expression of telomerase reverse transcriptase. *Mol. Cancer Res.* 2007; 5 (8): 793–800. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-0065.
- Madaeva I.M., Kolesnikova L.I., Petrova V.A. et al. [Changes in lipid peroxidation processes and antioxidant protection systems in patients with obstructive sleep apnea syndrome]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2009; (3): 24–27. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19916322/> (in Russian).
- Madaeva I.M., Petrova V.A., Kolesnikova L.I., Shevyrtalova O.N. [Obstructive sleepapnea/hypopnea syndrome and lipid peroxidation]. *Pul'monologiya*. 2009; (2): 65–69. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-2-65-69 (in Russian).
- Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 154: 731–733. DOI: 10.1007/s10517-013-2041-4.
- Suram A., Herbig U. The replicometer is broken: telomeres activate cellular senescence in response to genotoxic stresses. *Aging Cell*. 2014; 13 (5): 780–786. DOI: 10.1111/accel.12246.
- Vaiserman A., Krasniykov D. Telomere length as a marker of biological age: state-of-the-art, open issues, and future perspectives. *Front. Genet.* 2021; 11: 630186. DOI: 10.3389/fgene.2020.630186.
- Greider C.W., Blackburn E.H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*. 1985; 43 (2, Pt 1): 405–413. DOI: 10.1016/0092-8674(85)90170-9.
- Oeseburg H., de Boer R.A., van Gilst W.H., van der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Arch.* 2010; 459 (2): 259–268. DOI: 10.1007/s00424-009-0728-1.
- Смекалова Е.М., Зверева М.Э., Громенко Е.В. et al. [Biosynthesis and maturation of telomerase RNA: review]. *Biochemistry*. 2012; 77 (10): 1350–1361. Available at: <https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2012/77-10-1350/> (in Russian).

15. Fathi E., Charoudeh H.N., Sanaat Z., Farahzadi R. Telomere shortening as a hallmark of stem cell senescence. *Stem Cell Investig.* 2019; 6: 7. DOI: 10.21037/sci.2019.02.04.
16. Martynowicz H., Kornafel-Flak O., Urbanik D. et al. Coexistence of obstructive sleep apnea and telomerase activity, concentration of selected adipose tissue hormones and vascular endothelial function in patients with arterial hypertension. *Respir. Med.* 2019; 153: 20–25. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.05.009.
17. Podlevsky J.D., Chen J.J. It all comes together at the ends: telomerase structure, function, and biogenesis. *Mutat. Res.* 2012; 730 (1-2): 3–11. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.11.002.
18. Madaeva I.M., Kurashova N.A., Ukhinov E.B. et al. [Changes in the telomeres length in patients with obstructive sleep apnea after continuous positive airway pressure therapy: a pilot study]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova.* 2022; 122 (5-2): 52–57. DOI: 10.17116/jnevro.202212205252 (in Russian).
19. Chung F., Yang Y., Brown R., Liao P. Alternative scoring models of STOP-bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2014; 10 (9): 951–958. DOI: 10.5664/jcsm.4022.
20. Chung F., Abdullah H.R., Liao P. STOP-bang questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest.* 2016; 149 (3): 631–638. DOI: 10.1378/chest.15-0903.
21. Uehli K., Mehta A.J., Miedinger D. et al. Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2014; 18 (1): 61–73. DOI: 10.1016/j.smrv.2013.01.004.
22. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9 (2): 131–140. DOI: 10.1016/j.smrv.2004.09.007.
23. Cawthon R.M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37 (3): e.21. DOI: 10.1093/nar/gkn1027.
24. Epel E.S., Lin J., Wilhelm F.H. et al. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors. *Psychoneuroendocrinology.* 2006; 31 (3): 277–287. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.08.011.
25. Jafri M.A., Ansari S.A., Alqahtani M.H., Shay J.W. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome Med.* 2016; 8 (1): 69. DOI: 10.1186/s13073-016-0324.
26. Flores I., Cayuela M. L., Blasco M. A. Effects of telomerase and telomere length on epidermal stem cell behavior. *Science.* 2005; 309 (5738): 1253–1256. DOI: 10.1126/science.1115025.
27. Schmidt J.C., Cech T.R. Human telomerase: biogenesis, trafficking, recruitment, and activation. *Genes Dev.* 2015; 29 (11): 1095–1105. DOI: 10.1101/gad.263863.115.
28. Corey D.R. Telomeres and telomerase: from discovery to clinical trials. *Chem. Biol.* 2009; 16 (12): 1219–1223. DOI: 10.1016/j.chembiol.2009.12.001.
29. Bozic J., Galic T., Supe-Domic D. et al. Morning cortisol levels and glucose metabolism parameters in moderate and severe obstructive sleep apnea patients. *Endocrine.* 2016; 53 (3): 730–739. DOI: 10.1007/s12020-016-0925-6.
30. Debevec T., Pialoux V., Saugy J. et al. Prooxidant/antioxidant balance in hypoxia: a cross-over study on normobaric vs. hypobaric “live high-train low”. *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0137957. DOI: 10.1371/journal.pone.0137957.
31. Mackenzie R.W.A., Watt P.A. Molecular and whole body insight of the mechanisms surrounding glucose disposal and insulin resistance with hypoxic treatment in skeletal muscle. *J. Diabetes Res.* 2016; 2016: 6934937. DOI: 10.1155/2016/6934937.
32. Vilovic M., Dogas Z., Ticinovic Kurir T. et al. Bone metabolism parameters and inactive matrix Gla protein in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2020; 43 (3): zsz243. DOI: 10.1093/sleep/zsz243.
33. Tempaku P.F., Mazzotti D.R., Hirotsu C. et al. The effect of the severity of obstructive sleep apnea syndrome on telomere length. *Oncotarget.* 2016; 7 (43): 69216–69224. DOI: 10.18632/oncotarget.12293.
34. Muller M., Rabelink T.J. Telomere shortening: a diagnostic tool and therapeutic target for cardiovascular disease? *Eur. Heart J.* 2014; 35 (46): 3245–3247. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu252.

Received: October 17, 2022

Accepted for publication: December 17, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Мадаева Ирина Михайловна — д. м. н., врач-сомнолог, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией сомнологии и нейрофизиологии, руководитель Иркутского сомнологического центра Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: nightchild@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>)

Irina M. Madaeva, Doctor of Medicine, Somnologist, Chief Researcher, Head of Somnology and Neurophysiology Laboratory, Head of Irkutsk Somnological Center, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: nightchild@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>)

Курашова Надежда Александровна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: nakurashova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-8619>)

Nadezhda A. Kurashova, Doctor of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: nakurashova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-8619>)

Бердина Ольга Николаевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории сомнологии и нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: goodnight_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>)

Olga N. Berdina, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Somnology and Neurophysiology, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: goodnight_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>)

Титова Елизавета Владимировна — технолог Сомнологического центра Федерального государственного бюджетного научного учреждения «На-

учный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: tev01.99@mail.ru

Elizabet V. Titova, Technologists, Somnological Centre, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: tev01.99@mail.ru

Семенова Наталья Викторовна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: natkor_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>)

Natalya V. Semenova, Doctor of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: natkor_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>)

Колесников Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>)

Sergey I. Kolesnikov, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>)

Колесникова Любовь Ильинична — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: kolesnikova2012@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>)

Lyubov I. Kolesnikova, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: kolesnikova2012@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>)

Участие авторов

Мадаева И.М. – методология исследования, организация диагностических и лечебных мероприятий, разработка дизайна, гипотезы и написание статьи

Курашова Н.А. – сбор и обработка полученной информации, ведение базы данных, пробоподготовка, проведение статистического анализа

Бердина О.Н. – ведение пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, проведение полисомнографических исследований и контроль над терапией в режиме искусственной вентиляции легких с созданием постоянного положительного давления

Семенова Н.В. – анализ и интерпретация полученной информации, редактирование

Титова Е.В. – проведение полисомнографических исследований

Колесников С.И. – редактирование статьи

Колесникова Л.И. – окончательное утверждение рукописи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Madaeva I.M. – research methodology, organization of diagnostic and therapeutic procedures, design development, hypotheses and article writing

Kurashova N.A. – collection and processing of the received information, database maintenance, sample preparation, statistical analysis

Berdina O.N. – managing patients with OSAS, conducting polysomnographic studies and monitoring CPAP therapy

Semenova N.V. – analysis and interpretation of the received information, editing

Titova E.V. – conducting polysomnographic studies

Kolesnikov S.I. – article editing

Kolesnikova L.I. – final approval of the manuscript

All authors made a significant contribution to the search, analysis and preparation of the article, read and approved the final version before publication.