

Исаев Р.И.^{1*}, Мхитарян Э.А.¹, Чердак М.А.¹, Василевская В.В.¹,
Мараховская Е.А.², Арбатский М.С.¹

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет),
Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), Россия,
Москва

* Автор, ответственный за переписку Исаев Р.И. E-mail: isaev_r@rgnkc.ru

Резюме

Сон, являясь жизненно необходимой потребностью организма, связан со многими важными биологическими процессами. Старение — один из естественных биологических процессов, оказывающих влияние на все функции человеческого организма. Изучение связи между сном и старением вызывает оживленный интерес исследователей в последние годы. В статье обсуждаются современные взгляды о роли сна в процессах старения и его геропротективный потенциал. В статье приводятся данные по изучению влияния нарушения сна на ключевые признаки старения. Обсуждается влияние депривации сна, инсомнии и синдрома обструктивного апноэ сна на девять ключевых признаков старения, выделенных López-Otín С. и соавторами: нестабильность генома, укорочение теломер, потерю протеостаза, эпигенетические модификации, нарушение распознавания питательных веществ, дисфункцию митохондрий, истощение пула стволовых клеток, клеточное старение и изменение внутриклеточного взаимодействия. Также приводятся данные о сомнологических биомаркерах и их связи с индексом возраста мозга, затрагиваются вопросы влияния сна на формирование нейродегенеративных расстройств, в том числе болезни Альцгеймера. Один из разделов посвящен обзору данных литературы на тему значимости циркадных ритмов в развитии нейродегенерации и процессов старения. В качестве геропротективных методов рассматривается применение светотерапии и мелатонина. В заключении обсуждается актуальность развития геронтосомнологии.

Ключевые слова: сон; старение; геропротективные методы; депривация сна; инсомния; синдром обструктивного апноэ сна; ключевые признаки старения; старение мозга; болезнь Альцгеймера; циркадные ритмы; светотерапия; мелатонин; геронтосомнология.

Для цитирования: Исаев Р.И., Мхитарян Э.А., Чердак М.А., Василевская В.В., Мараховская Е.А., Арбатский М.С. Роль сна в процессах старения. *Проблемы геронауки*. 2024; 3(7): 141–153. doi: 10.37586/2949-4745-3-2024-141-153

THE ROLE OF SLEEP IN THE AGING PROCESSES

Isaev R.I.^{1*}, Mkhitarian E.A.¹, Cherdak M.A.¹, Vasilevskaya V.V.¹,
Marakhovskaya E.A.², Arbatskiy M.S.¹

¹ Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

* Corresponding author Isaev R.I. E-mail: isaev_ri@rgnkc.ru

Abstract

Sleep, being a fundamental requirement for the body's well-being, plays a crucial role in various essential biological processes. Aging is one of the natural biological processes that affects all functions of the human body. The relationship between sleep and aging has been a subject of significant interest of researchers in recent years. The article discusses modern views on the role of sleep in the aging processes and its geroprotective potential. The article provides data on the study of the effect of sleep disorders on hallmarks of aging. The influence of sleep deprivation, insomnia and obstructive sleep apnea syndrome on nine hallmarks of aging according to the classification developed by López-Otín et al., is discussed: genomic instability, telomere attrition, loss of proteostasis, epigenetic alterations, deregulated nutrient sensing, mitochondrial dysfunction, stem cell exhaustion, cellular senescence and alter intracellular communication. Data on somnological biomarkers and their relationship to the brain age index are also provided, and the influence of sleep on the formation of neurodegenerative disorders, including Alzheimer's disease, is discussed. One of the sections is reviews data on the significance of circadian rhythms in the development of neurodegeneration and aging processes. The use of light therapy and melatonin is considered as geroprotective methods. Finally, the article discusses the importance of developing gerontosomnology.

Keywords: sleep; aging; geroprotective methods; sleep deprivation; insomnia; obstructive sleep apnea syndrome; hallmarks of aging; brain aging; Alzheimer's disease; circadian rhythms; light therapy; melatonin; gerontosomnology.

For citation: Isaev R.I., Mkhitarian E.A., Cherdak M.A., Vasilevskaya V.V., Marakhovskaya E.A., Arbatskiy M.S. The role of sleep in the aging processes. *Problems of Geroscience*. 2024; 3(7): 141-153. doi: 10.37586/2949-4745-3-2024-141-153

СОКРАЩЕНИЯ:

БА — болезнь Альцгеймера
МВА — медленноволновая активность
СОАС — синдром обструктивного апноэ сна
Сон без БДГ — сон без быстрых движений глаз
Сон с БДГ — сон с быстрыми движениями глаз
СХЯ — супрахиазматическое ядро
Аβ — бета-амилоид
BAI — brain age index, индекс возраста мозга

ВВЕДЕНИЕ

В условиях растущих темпов старения населения тематика здорового сна становится все более важной. Сон необходим для различных жизненно важных биологических процессов, включая поддержание гомеостаза, когнитивных и иммунной функций [1, 2]. Изучение связи между сном и старением является темой оживленного интереса исследователей в последние годы. Большое внимание в литературе уделяется

эпидемиологическим исследованиям, которые показали, что продолжительность сна у человека влияет на долголетие [3]. Более короткий или продолжительный сон, плохое качество сна и дневной сон ассоциированы с более низкими шансами на успешное старение [4, 5]. При этом не только сон влияет на процессы старения, но и увеличение возраста связано с изменением сна [6]. Процесс старения оказывает огромное влияние в том числе и на циркадные ритмы [7]. По современным представлениям, нарушение сна является гериатрическим синдромом, имеет полифакториальный генез и тесно связано с другими гериатрическими синдромами. Например, существует связь между старческой астенией и нарушением сна. Плохое качество сна способствует возникновению и усугублению старческой астении [8], которая является ключевым гериатрическим синдромом. Понимание особенностей сна в пожилом возрасте и правильное применение необходимых клинических мер по диагностике и лечению нарушений сна важно для предотвращения патологического старения. Такой подход может оптимально осуществляться в рамках концепции гериатрической медицины сна, которая является молодым направлением, представляющим собой профилактику, диагностику и лечение нарушений сна у пожилых людей [9], и представлена авторами данной обзорной статьи в более ранней публикации, посвященной нарушениям сна в гериатрии [10].

В свою очередь актуальным является внедрение в клиническую практику геропротективных методов. Цель статьи — представить современные данные литературы о роли сна в процессах старения, в частности старения мозга, для дальнейшей возможности раскрытия геропротективного потенциала сна в эксперименте и клинике. Современная геронтология ставит вопросы изучения и измерения биологического возраста, а также влияния на них различных клеточных и молекулярных механизмов старения. Различают понятия хронологического и биологического возраста. Хронологический возраст является фактическим возрастом человека с момента его рождения. Биологический возраст характеризуется изменением биологических часов, которые включают в себя изменения на клеточно-молекулярном уровне. С этим связывают отличия восприимчивости людей разных возрастных групп к процессам старения и к возраст-ассоциированным заболеваниям [11]. Также концепция биологического старения характеризуется индивидуальными клеточными изменениями, которые происходят в результате сочетания различных признаков клеточного старения [11, 12].

В пользу важной роли сна в процессах старения говорят исследования по изучению влияния нарушений сна на ключевые признаки старения [11, 13]. Исследования показывают, что короткий и нерегулярный сон, даже у молодых здоровых людей, может быть связан с ускоренным старением [14]. Сон играет важную роль в функционировании мозга и участвует в процессе консолидации памяти [15]. Нарушение

сна распространено при патологическом старении и когнитивных расстройствах [16]. Исследования показывают, что сон играет важную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и формировании деменции посредством нарушения функции лимфатической системы — регулятора утилизации нейрометаболитов [17]. При этом актуальной проблемой является выявление и разработка ранних биомаркеров старения мозга, которые определяют, какие люди подвергаются наибольшему риску развития нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера (БА). Такая необходимость связана с возможностью осуществления ранних профилактических мер до начала заболевания и обеспечения возможности лечения на ранних стадиях заболевания [18]. Одной из возможных стратегий воздействия на процессы нейродегенерации и патологического старения является влияние на циркадные ритмы [19].

ВЛИЯНИЕ СНА НА КЛЮЧЕВЫЕ ПРИЗНАКИ СТАРЕНИЯ

Одними из самых частых и актуальных расстройств сна в клинической практике являются инсомния [2] и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [20], распространенность которых увеличивается при старении [11, 20, 21]. Процесс старения характеризуется изменениями, которые, по мнению López-Otín С. и соавт., можно разделить на девять ключевых признаков старения. К ним относятся: нестабильность генома, укорочение теломера, потеря протеостаза, эпигенетические модификации, нарушение распознавания питательных веществ, дисфункция митохондрий, истощение пула стволовых клеток, клеточное старение и изменение внутриклеточного взаимодействия [12]. В последние годы, после появления новых данных о процессах старения, стали выделять еще 5 ключевых признаков старения [22]. В текущей статье авторами приводятся данные о влиянии нарушений сна на наиболее изученные классические 9 ключевых признаков старения, представленные выше. Понимание того, как депривация сна, инсомния, а также СОАС влияют на каждый из этих признаков, может помочь найти связи между нарушениями сна и ускорением старения и в перспективе определить геропротективные методы, связанные со сном.

Влияние нарушения сна на нестабильность генома

Нестабильность генома означает накопление и воздействие экзогенных и эндогенных факторов, которые влияют на целостность и устойчивость ДНК [12]. В ряде исследований показаны ассоциации повреждения ДНК с тяжелой степенью СОАС [13, 23–25], а также с депривацией сна [11, 26], что может усиливать процессы старения. Повреждение ДНК при СОАС может способствовать формированию цитогенетических повреждений и приводить

к нестабильности хромосом [13, 27], а использование в качестве лечения СОАС неинвазивной вентиляции постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СИПАП-терапия) в течение 1 месяца снижает уровень биомаркеров повреждения ДНК [13, 25]. В исследованиях показано, что лишение пожилых людей даже одной ночи сна было достаточно, чтобы вызвать реакцию на повреждение ДНК [11, 28].

Влияние нарушения сна на укорочение теломер

Известно, что с возрастом происходит укорочение длины теломер, при этом исследования показывают, что этот процесс ассоциирован с возрастными заболеваниями и преждевременным старением [11, 13, 29]. В литературе описана связь между инсомнией и укорочением длины теломер [11, 29, 30]. Выявлены ассоциации продолжительности сна и хронической инсомнии с более короткой длиной теломер в поперечных и продольных исследованиях [11, 13, 29]. При этом имеются данные, что клинически выраженная инсомния приобретает значение в более позднем возрасте, ускоряя клеточное старение, что было продемонстрировано в продольном исследовании с участием двух групп, исследуемых в возрасте 60–69 лет и 70–88 лет. Только во второй группе были выявлены ассоциации инсомнии с укорочением длины теломер [11, 26]. В ряде исследований, в которых изучали ассоциации длины теломер и СОАС в группах с исследуемыми молодого, среднего и пожилого возраста, также показано, что апноэ сна может ускорять процесс старения [13, 31, 32].

Влияние нарушения сна на эпигенетические модификации

Эпигенетические модификации связаны с метилированием ДНК и другими эпигенетическими изменениями, которые включают посттрансляционные модификации гистонов, ремоделирование хроматина и регуляцию транскрипции путем некодирующих РНК, которые могут влиять на гомеостаз клеток и тканей [11, 13, 33]. Некоторые эпигенетические маркеры используются для оценки биологического возраста. Как короткая, так и длинная продолжительность сна коррелируют с увеличением эпигенетического возраста [11, 34]. Депривация сна связана с изменениями в метилировании ДНК как у молодых здоровых людей [11, 35], так и у пожилых людей [11, 34]. Было показано, что при СОАС эпигенетические изменения коррелируют со степенью тяжести апноэ и чрезмерной дневной сонливостью [13, 36]. Есть данные об увеличении метилирования ДНК после СИПАП-терапии [13, 37].

Влияние нарушения сна на клеточное старение

Клеточное старение — это состояние, при котором клетки перестают делиться, что связано с укорочением теломер, повреждением ДНК, а также окислительным стрессом [12, 13, 38]. Накопление стареющих клеток, по некоторым данным, может оказывать влияние на продолжительность жизни и связано с ускорением

процесса старения. Эти стареющие клетки характеризуются специфическим секреторным паттерном, также известным как ассоциированный со старением секреторный фенотип (senescence associated secretory phenotype, SASP), который способствует увеличению высвобождения хемокинов и воспалительных цитокинов [13, 28, 39]. Имеются данные о том, что острая депривация сна у пожилых людей создает картину, свидетельствующую о SASP [11, 28]. Исследования также показывают, что нарушение сна влияет на увеличение производства реактивных форм кислорода (ROS), что дополнительно усугубляет окислительный стресс и связано с ускорением процессов старения на клеточном уровне, способствуя изменению структуры и функции клеточных мембран, а также ДНК [40].

Влияние нарушения сна на дисфункцию митохондрий

При клеточном старении происходят процессы, связанные с изменением митохондриальной активности и сопряженные с окислительным стрессом, что приводит к запуску механизмов раннего старения и развития многих заболеваний [12, 41]. Исследования показывают, что как СОАС, так и инсомния способствуют дисфункции митохондрий и усиливают окислительный стресс. У исследуемых с умеренной или тяжелой степенью тяжести СОАС, по сравнению с легкой степенью тяжести СОАС и нормой, отмечено увеличение различных маркеров окислительного стресса [13, 23, 42–44]. При тяжелой степени СОАС также отмечается снижение антиоксидантного потенциала [13, 45], при этом СИПАП-терапия его увеличивает [13, 42–45]. Лишение сна даже на одну ночь приводит к снижению уровней антиоксидантов и АТФ [12, 35, 46], а в исследовании на мышах было показано, что хроническое лишение сна может способствовать образованию митохондриально-зависимого накопления бета-амилоида (A β) в коре головного мозга [11, 47].

Влияние расстройства сна на потерю протеостаза

Протеостаз — гомеостаз белков, результат работы систем синтеза и контроля качества белков [48]. Протеостаз уязвим к окислительному стрессу и связан со старением и возраст-ассоциированными заболеваниями, включая нейродегенеративные расстройства [12, 13, 49]. Исследований, изучавших механизмы влияния расстройств сна на процессы протеостаза, крайне мало. Сон участвует в поддержании мышечной массы, при этом люди, имеющие объективно короткую продолжительность сна или плохое качество сна, имеют повышенную вероятность саркопении, что может влиять на развитие старческой астении [11, 46, 50]. У людей, которые спали по 4 часа в сутки, были зафиксированы значительно более низкие показатели синтеза миофибриллярных белков (MyoPS) по сравнению с группами, в которых не ограничивали сон [11, 46]. В литературе описано, что при тяжелой степени СОАС у исследуемых наблюдается значительное снижение уровня молекулярных шаперонов HSP70.

Наряду с этим при использовании у исследуемых с СОАС СИПАП-терапии снижения уровня HSP70 зафиксировано не было [13, 51].

Влияние расстройства сна на нарушение распознавания питательных веществ

Распознавание питательных веществ (от англ. Nutrient sensing) клеткой является важным для клеточного гомеостаза, при этом известно, что эффективность этого механизма снижается с возрастом [12, 52], что показано в экспериментальных и клинических исследованиях [12]. Предполагается, что имеются двусторонние ассоциации между метаболической дисфункцией и СОАС [13, 53], а также депривацией сна [11, 54–56], что свидетельствует о возможном нарушении путей распознавания питательных веществ. Передача сигналов инсулина представляет собой один из наиболее важных путей контроля питательных веществ [12, 52]. Так, у лиц с умеренной и тяжелой формой СОАС наблюдалась инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе по сравнению со здоровыми исследуемыми [13, 57–60]. В свою очередь, при использовании СИПАП-терапии у пациентов с СОАС умеренной или тяжелой степени, по сравнению с пациентами без апноэ сна, быстро восстанавливалась чувствительность к инсулину [13, 61, 62]. В литературе описаны исследования на животных, в которых показаны возрастные изменения распознавания питательных веществ. При хронической депривации сна у молодых мышей повышалась чувствительность к инсулину и улучшался гликемический контроль, тогда как у старых мышей отмечались гипергликемия и снижение уровня концентрации инсулина в плазме крови [11, 63]. Продолжительность сна и инсомния также связаны с метаболическим синдромом у пациентов среднего и старшего возраста [11, 54–56].

Влияние расстройства сна на истощение пула стволовых клеток

Истощение пула стволовых клеток является следствием множества различных возраст-ассоциированных повреждений и, вероятно, одной из основных причин старения тканей и организма [12], означает снижение способности пулов стволовых клеток к пролиферации, дифференцировке и/или самообновлению в орган- и/или ткане-специализированные клетки. С возрастом эти изменения могут нарастать из-за усиления окислительного стресса и воспаления [11–13]. Исследования по влиянию нарушений сна на истощение пула стволовых клеток крайне немногочисленны и противоречивы. В контексте СОАС имеются исследования по эндотелиальным клеткам-предшественникам. В большинстве исследований СОАС ассоциирован со снижением количества эндотелиальных клеток-предшественников в крови по сравнению со здоровыми исследуемыми, хотя имеются и обратные результаты [13, 64, 65]. Также апноэ сна способствует апоптозу эндотелиальных клеток и истощает репаративную способность сосудистого эндотелия,

что было отмечено у пациентов с умеренной и тяжелой степенью СОАС [13, 66]. Данных, оценивающих истощение пула стволовых клеток в моделях хронической инсомнии или хронической депривации сна, очень мало. Имеются отдельные исследования на мышцах, показывающие ассоциацию депривации сна с нарушением пролиферации нервных стволовых клеток [11, 67].

Влияние нарушения сна на изменение меж- и внутриклеточного взаимодействия

При старении происходят также изменения меж- и внутриклеточного взаимодействия либо на эндокринном, либо на нейроэндокринном, либо нейрональном уровне. Эти изменения имеют тенденцию сопровождаться нейроэндокринной сигнальной дисфункцией, обострением воспалительных реакций, а также изменением около- и внеклеточного состава, что может препятствовать межклеточному взаимодействию [11–13]. Нейроэндокринная дисфункция связана с СОАС, но данные ограничены и противоречивы. Исследования пациентов с СОАС указывают на снижение уровня спонтанной и стимулированной секреции гормона роста [13, 68], снижение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 [13, 68, 69] и увеличение уровня пролактина в сыворотке крови [13, 70] по сравнению с контрольной группой. Исследования у пациентов с хронической инсомнией и короткой продолжительностью сна также показали измененную передачу сигналов инсулиноподобного фактора роста 1, что может предрасполагать к сахарному диабету 2 типа [11, 71]. Многие исследования показали, что инсомния способствует чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что лежит в основе неблагоприятных последствий для здоровья и способствует раннему старению [11].

Таким образом, депривация сна, инсомния и СОАС влияют на каждый из ключевых признаков старения, что подтверждает тесную связь сна с ускорением старения на различных уровнях (рис. 1).

Несмотря на накопленные за последние годы данные по влиянию депривации сна, инсомнии и СОАС на процессы старения, имеются проблемы, требующие решения. Необходимы дальнейшие исследования по изучению точных механизмов и путей влияния сна на ключевые признаки старения. Диагностику и лечение инсомнии, СОАС и других нарушений сна, в том числе в рамках гериатрической медицины сна, нужно рассматривать как одни из важных мер по предотвращению патологического старения, а широкое клиническое использование гигиены сна, от которой во многом зависит его качество, а также нелекарственные и фармакологические подходы лечения инсомнии и СИПАП-терапию — не только как подходы в лечении расстройств сна, но и как важные геропротективные методы, механизмы влияния которых на старение также требуют дальнейшего изучения.



Рисунок 1. Нарушение сна и ключевые признаки старения

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным /
The figure is prepared by the authors using their own data

РОЛЬ СНА В НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ И СТАРЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Старение головного мозга является сложным многофакторным процессом, разные этапы которого реализуются на разных отрезках жизни человека. Именно старение головного мозга во многом определяет успешность общего старения и качество жизни пожилого человека. Выделены фенотипы старения головного мозга, в том числе включающие патологически ускоренное старение нервной системы, вплоть до развития клинической картины определенных заболеваний ЦНС [72]. Ограничение сна приводит к патологии циркадных ритмов и нарушениям клеточного метаболизма, связанным с нейродегенеративными процессами, что приводит к негативному влиянию на головной мозг [73]. Различные исследования показали, что связанное с возрастом плохое качество сна связано с ухудшением когнитивных функций, в частности управляющих функций [16], и развитием деменции, что ассоциировано с увеличением смертности у пожилых людей [19]. Наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием лиц пожилого и старческого возраста является БА [74]. Нарушение сна является важным фактором риска ухудшения когнитивных функций и качества жизни больных, прогрессирования или даже развития БА с более быстрым развитием деменции по сравнению с теми, у кого сон не нарушен [75]. Метаанализ с участием исследуемых с когнитивными расстройствами показал, что у пациентов с нарушением сна риск развития БА в полтора раза выше, по сравнению с группой, в которой у пациентов был нормальный сон [76]. У пациентов с плохим качеством сна чаще отмечаются ассоциации с деменцией и более высокой смертностью по сравнению с теми, кто не испытывает подобных нарушений [77]. При этом расстройства сна у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, как правило, не являются патогномоничными, однако

их частота значительно выше, чем в общей популяции [78]. Расстройство сна приводит к нарушению клеточного клиренса таких нейротоксичных белков, как Аβ и тау-протеин, которые участвуют в нейродегенеративных процессах при развитии БА [73, 79]. Анализ ключевых патологических изменений при БА выявляет, что они во многом схожи с изменениями, наблюдаемыми при старении. Это касается укорочения теломера, дисфункции митохондрий, накопления патологических белков, изменения межклеточного взаимодействия и атрофии вещества головного мозга [80]. Таким образом, БА рассматривается как модель патологического старения головного мозга [72, 81].

Глимфатическая система и старение мозга

Старение мозга — сложный процесс, включающий множество систем организма и описываемый взаимодействием режима сна и изменений в концентрации метаболитических отходов, регулируемых функцией микроглии и глимфатической системы [17]. Глимфатическая (глиально-лимфатическая) система — это глиально-зависимый макроскопический путь утилизации нейрометаболитов. Глимфатическая система функционирует в основном во время сна и способствует утилизации метаболитов в ЦНС посредством потока интерстициальной и спинномозговой жидкости через периваскулярные пути, образованные клетками астроглии. Учитывая влияние сна на работу глимфатической системы, становится понятной важная роль нарушений сна в формировании нейродегенеративных заболеваний. Правильное функционирование глимфатической системы способствует выведению таких нейротоксичных белковых агрегатов, как Аβ и тау-белок, которые способствуют развитию БА [18, 73, 82-85]. Патологическое накопление других ассоциированных с нейродегенеративными заболеваниями белков, называемых синуклеинами, которые обнаруживаются при болезни Паркинсона, деменции

с тельцами Леви и мультисистемной атрофии, также может объясняться сбоями в работе глимфатической системы [86]. Во время бодрствования глимфатический клиренс $A\beta$ низкий, а нейрометаболическая и нейронная импульсная активность высокие [18, 87]. Повышенный окислительный стресс способствует увеличению накопления $A\beta$, который, в свою очередь, приводит к еще большему окислительному стрессу и нейрональной гипервозбудимости и снижает глимфатический клиренс. Таким образом, формируется порочный круг отложения $A\beta$ [88]. Существует и обратная зависимость, во время фазы сна без быстрых движений глаз (сон без БДГ) глимфатический клиренс повышается, а нейрометаболическая скорость низкая [89]. Активные клеточные процессы способствуют

клеточной регенерации, которая снижает окислительное повреждение [90]. Это уравнивает как накопление $A\beta$, так и его негативные последствия в условиях здорового сна. В патологических же условиях отложение $A\beta$ может активно нарушать сон без БДГ [18, 91, 92], что наряду со сниженным клиренсом $A\beta$ из-за церебральной амилоидной ангиопатии теоретически создает среду, в которой сон без БДГ больше не может успешно подавлять накопление $A\beta$. Это снова усугубляет порочный круг, ускоряя патофизиологическое прогрессирование БА [18]. Схематичная модель регуляции реципрокных отношений между сном без БДГ и бодрствованием по отношению к процессу отложения $A\beta$ представлена на рисунке 2.

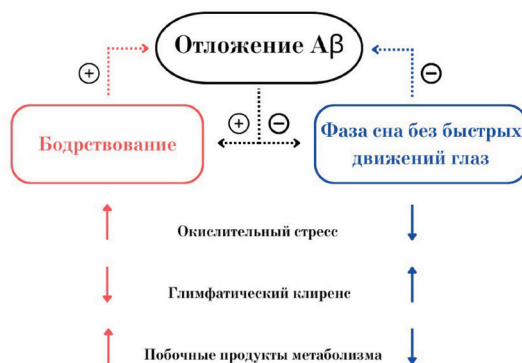


Рисунок 2. Модель регуляции реципрокности между сном без БДГ и бодрствованием по отношению к процессу отложения $A\beta$

Рис. по лицензии CC BY из Mander B.A., Winer J.R., Jagust W.J., et al.

Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease? Trends Neurosci. 2016;39(8):552-566. doi:10.1016/j.tins.2016.05.002

Участие глимфатической системы в клиренсе $A\beta$ напрямую зависит от сна. Важно, что клиренс $A\beta$ снижается при БА. Причина может быть частично связана с хроническим нарушением сна и/или гипоксией, вызванной апноэ во сне. И одно, и другое может увеличивать жесткость кровеносных сосудов, вызывая хроническую гипертензию, которая наряду с церебральной амилоидной ангиопатией снижает эффективность глимфатического клиренса [18]. В экспериментах, поставленных В.Т. Kress и соавт. в 2014 году, продемонстрировано снижение глимфатического клиренса на 40% у стареющих мышей по сравнению с молодыми, что позволяет предположить возникновение нарушений в глимфатической системе с возрастом с последующим накоплением нейротоксичных белков и развитием нейродегенеративных расстройств [93]. Согласно исследованию DCE-MRI, при старении человека в головном мозге также может развиваться нарушение глимфатического клиренса [94]. Роль механизмов глимфатической системы в процессах нейродегенерации и старения схематично представлена на рисунке 3.

Глимфатическая система может стать важнейшей мишенью для лечения неврологических заболеваний, таких как БА или болезнь Паркинсона, которые возникают в результате накопления нейротоксичных

белков, выведение которых из мозга нарушается [86]. Однако к настоящему времени доказанных методов, направленных на изменение работы глимфатической системы, пока не выявлено. Недавние исследования позволили предположить, что здоровый сон у пожилых людей служит защитным фактором от распространенных возраст-ассоциированных заболеваний, например, увеличение продолжительности медленноволновой активности (МБА) сна влияет на поддержание когнитивного резерва даже в условиях высокой нагрузки $A\beta$ в головном мозге [95]. Имеются данные, что поведенческие или фармакологические вмешательства, направленные на сохранение полноценного сна, могут улучшить функцию глимфатической системы, особенно на ранних стадиях БА, когда работа дренажной системы еще не нарушена [96].

Индекс возраста мозга — новый биомаркер старения мозга

При старении головного мозга происходят определенные функциональные, структурные, нейромедиаторные и метаболические изменения [97]. Сон человека также претерпевает устойчивые и предсказуемые изменения с возрастом, что отражается как в общей архитектуре сна, так и в изменениях картины электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [98]. При изучении

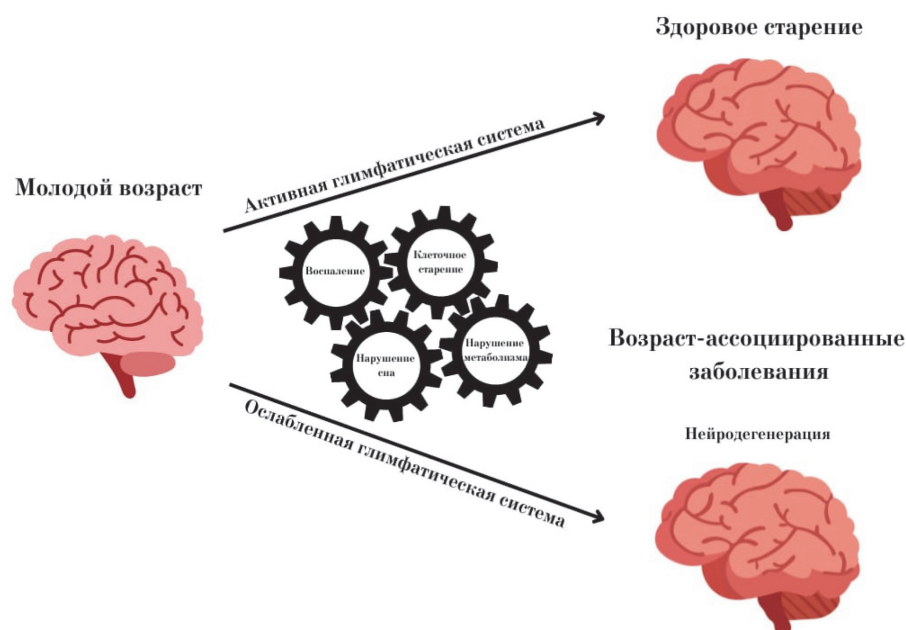


Рисунок 3. Роль механизмов работы глимфатической системы в процессах нейродегенерации и старения (адаптированная версия модели S. Gordleeva и соавторов)

Рис. по лицензии CC BY из Gordleeva S., Kanakov O., Ivanchenko M., et al. Brain aging and garbage cleaning: Modelling the role of sleep, glymphatic system, and microglia senescence in the propagation of inflammaging. *Semin Immunopathol.* 2020;42(5):647-665. doi:10.1007/s00281-020-00816-x

архитектуры сна (макроструктуры) выявлено, что пожилые исследуемые засыпают и просыпаются раньше, имеют более короткую продолжительность сна, повышенную фрагментацию сна и сниженный процент сна с быстрыми движениями глаз (сон с БДГ), а также глубокого сна [98–100]. На уровне микроструктуры сна, по данным ЭЭГ, пожилые люди демонстрируют снижение МВА во время глубокого сна [98, 101, 102]; снижение амплитуды, плотности и продолжительности сонных веретен [98, 103].

Потенциально значимым биомаркером старения мозга является индекс возраста мозга (brain age index, BAI) — модель прогнозирования возраста мозга на основе ЭЭГ во время сна, зафиксированного при помощи полисомнографии. BAI измеряет разницу между возрастом мозга (brain age, BA; оценивается путем сравнения характеристик ЭЭГ во время сна человека с возрастными нормами) и его хронологическим возрастом (chronological age, CA); то есть $BAI = BA - CA$ [98]. В ретроспективном когортном исследовании Raïxao и соавт., включавшем 4877 участников старше 40 лет, было показано, что избыточный возраст мозга ($BAI > 0$) связан со снижением ожидаемой продолжительности жизни ($p = 0,002$). Доказано, что BAI — биомаркер отклонения микроструктуры сна от нормальных для возраста паттернов на основе ЭЭГ во время сна, является независимым предиктором ожидаемой продолжительности жизни [104]. Старение мозга связано с процессами атрофии мозга [72]. Продemonстрировано, что более высокий BAI связан с атрофией мозга. В исследовании S. Yook и соавт. определено, что различные клинические факторы, ассоциированные со сном, такие как СОАС, инсомния, индекс апноэ/гипопноэ и индекс десатурации кислорода, были в значительной степени связаны с BAI.

Обнаружен более высокий BAI у исследуемых с нарушениями сна по сравнению с исследуемыми со здоровым сном, а также значительные различия в спектральном паттерне ЭЭГ при различных нарушениях сна, что указывает на роль нарушений сна в ускорении старения [105]. Таким образом, BAI служит потенциальным биомаркером старения, который может нести важную информацию о риске когнитивных нарушений, развития деменции при БА и других заболеваний ЦНС.

Влияние циркадных ритмов на нейродегенерацию и старение

Современная медицинская наука рассматривает циркадные ритмы как один из возможных значимых факторов, влияющих на старение мозга. Стратегии, включающие контроль циркадных ритмов, устранение нарушений сна, снижают вероятность появления нейродегенеративных расстройств и потенциально являются важной составляющей успешного старения.

В классической двухпроцессной модели А. Борбели регуляция цикла «сон-бодрствование» является результатом взаимодействия процесса S (гомеостатического), зависящего от предыдущего количества сна и бодрствования, и процесса C (циркадного), отвечающего за время сна и склонность к нему. Циркадные часы характеризуются эндогенным ритмом, который не зависит от окружающей среды, и способностью изменять время или фазу ритма в качестве адаптационного механизма к различным модификациям [106]. Основная функция циркадной системы состоит в обеспечении согласования физиологических и поведенческих ритмов с изменениями окружающей среды. Ведущим звеном в циркадной

системе является супрахиазматическое ядро (СХЯ), располагающееся в переднем отделе гипоталамуса. Нейрональная активность СХЯ составляет около 24 часов, поэтому для обеспечения соответствия солнечной продолжительности дня функция СХЯ корректируется такими внешними сигналами, как цикл «свет-темнота». Воспринимаемые сетчаткой световые сигналы посредством ретиногипоталамического пути достигают СХЯ. Дальнейшая проекция в зоны гипоталамуса опосредует секрецию кортикостероидов и мелатонина [19, 107].

Пожилые люди часто просыпаются в более раннее время. Оказываясь под влиянием света, циркадные ритмы сдвигаются и устанавливаются на более раннее время. Также циркадные ритмы пожилых людей характеризуются неизменностью периода и более низкой амплитудой, чем в молодом возрасте [106]. Весомый вклад в формирование циркадных ритмов вносят гормоны и нейротрансмиттеры, активность которых изменяется с возрастом. Например, кортизол, участвующий в стрессовых реакциях, достигает своего пика рано утром и постепенно снижается в течение дня. Изменение циркадных ритмов, связанное с расстройствами сна, влечет за собой нарушения в данной системе. Это в свою очередь ведет к расстройствам настроения, еще большему ухудшению сна, изменениям в системе «воспаление-иммунитет», что особенно характерно для пожилых людей [108–110].

Мелатонин и светотерапия как геропротективные методы

Одним из ключевых маркеров циркадной системы является мелатонин. Данный гормон выделяется шишковидной железой. В норме синтез мелатонина начинается за несколько часов до времени привычного засыпания, пиковый уровень приходится на середину ночи, а снижение наблюдается ближе к пробуждению. Во время биологической ночи свет активирует СХЯ, которое ингибирует выработку ночного мелатонина. По времени и амплитуде секреции мелатонина можно оценивать точность циркадных часов, концентрацию которого можно измерять в крови, слюне и моче [19, 111].

При нейродегенеративных заболеваниях у пожилого человека отмечается снижение секреции мелатонина и корреляция его уровня с тяжестью заболевания. *In vitro* мелатонин подавляет образование Аβ и тау-белка при БА. В трансгенных моделях животных степень проявлений БА снижается после введения мелатонина. Также считается, что в механизме БА важную роль занимает циркадная десинхронизация ритмов [111], однако данная тема требует дальнейшего изучения.

В стратегию лечения не только БА, но и нарушений сна, циркадной десинхронизации рекомендуют включать использование мелатонина, света или их комбинацию. Введение мелатонина рано утром задерживает фазу циркадных ритмов, а в раннее вечернее время

сдвигает фазу в виде ее опережения, так как предшествует выработке эндогенного мелатонина, что создает снотворный эффект. Сообщается, что терапия мелатонином улучшает качество сна пожилых людей, снижает ночную активность, нормализует амплитуду ритма активности и отдыха. Оптимальны низкие дозы (3–5 мг) мелатонина, так как высокие дозы (50 мг) не оказывают значимого эффекта. Терапия светом также положительно влияет на сон и циркадную дисфункцию [111]. Назначение светотерапии (2500 lx и более) утром [111] или вечером с 19:00 до 21:00 [112, 113] увеличивает дневное бодрствование и продолжительность ночного сна. 24-часовое (непрерывное) воздействие света полезно для ритма цикла «сон-бодрствование», увеличивает общее время сна, снижает возбуждение, улучшает настроение и в длительной перспективе положительно влияет на когнитивные функции. Данная схема включает большое количество света в течение дня и низкое его потребление ночью. Комбинация света и мелатонина (5 мг) демонстрирует значительные положительные результаты [111]. Схема влияния сна и геропротективных методов на нейродегенерацию и старение представлены на рисунке 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы позволяют предположить, что сон играет важную роль в процессах старения. В частности, депривация сна, инсомния и СОАС влияют на каждый из ключевых признаков старения, что подтверждает тесную связь сна с ускорением старения на молекулярном, клеточном и других уровнях. Несмотря на увеличивающееся в последние годы количество исследований, ставящих целью изучить влияние депривации сна, инсомнии и СОАС на процессы старения, имеются проблемы, требующие дальнейшего решения. Одна из них связана с малой выборкой исследований. Необходимы исследования с большей выборкой для изучения влияния расстройств сна на эпигенетические модификации, дисфункцию митохондрий и нарушение распознавания питательных веществ. Большая часть исследований проведена в условиях острой депривации сна, однако влияние хронической депривации изучено мало. Необходимы исследования по влиянию хронической депривации сна на стабильность генома и эпигенетические модификации. Также мало исследований, изучающих влияние степени тяжести инсомнии и СОАС на некоторые ключевые признаки старения. Такая проблема, например, имеется при изучении влияния нарушений сна на длину теломера. Многие исследования не объясняют точных механизмов и путей влияния нарушений сна на ключевые признаки старения. Необходимы новые исследования по изучению механизмов клеточного старения (в частности SASP), дисфункции митохондрий, потери протеостаза и нарушения распознавания питательных веществ при СОАС. Важными представляются исследования по изучению обратимости

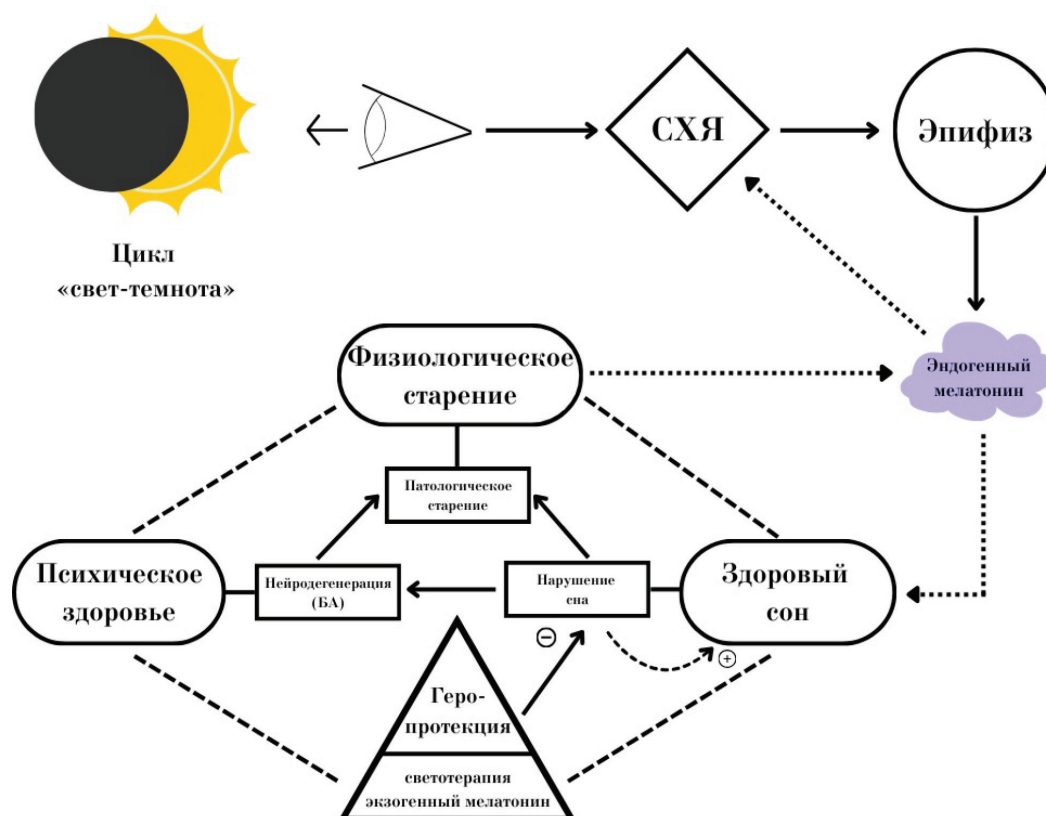


Рисунок 4. Схема влияния сна и геропротективных методов на психическое здоровье и старение

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным/ The figure is prepared by the authors using their own data

нарушений, вызванных расстройствами сна. С учетом имеющихся данных о влиянии депривации сна, инсомнии и СОАС на старение нужно рассматривать полноценный сон с лежащим в основе него соблюдением принципов гигиены сна, а также немедикаментозные и фармакологические подходы к лечению инсомнии и СИПАП-терапию как важные геропротективные методы, предотвращающие или замедляющие патологическое старение. Также необходимы исследования влияния нарушений сна на новые ключевые признаки старения, выделенные в последние годы. Дальнейшее изучение моделей патофизиологических процессов старения при инсомнии и СОАС может помочь разработать новые геропротективные методы, которые могли бы воздействовать на ключевые признаки старения.

Другим важным фактором, который определяет успешность общего старения, является скорость процессов старения головного мозга. ВАИ нужно рассматривать как перспективный маркер старения мозга, который может использоваться в клинике и исследованиях для прогнозирования когнитивных нарушений, деменции при БА и других заболеваний ЦНС. БА является самым распространенным нейродегенеративным заболеванием и рассматривается как модель ускоренного старения головного мозга. Перспективной мишенью для воздействия на нейродегенеративные процессы является глимфатическая система, что требует дальнейших исследований влияния на клиренс нейрометаболических методов воздействия на МВА фазы сна без БДГ. Циркадные ритмы также играют значимую роль

в формировании нейродегенеративных расстройств и являются составляющей успешного старения, что требует дальнейшего изучения. Фототерапию и применение экзогенного мелатонина, которые обладают положительным эффектом с точки зрения замедления нейродегенеративных процессов, нужно рассматривать как геропротективные методы, которые могут активно использоваться в клинической практике.

Таким образом, накопленные данные литературы подтверждают значимую роль сна в старении и говорят об актуальности развития направления геронтосомнологии для изучения двусторонних связей сна и старения, а также необходимости включения в клиническую практику сомнологических биомаркеров старения и геропротективных методов для осуществления мер по увеличению продолжительности здоровой жизни (успешного старения).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках программы «Приоритет-2030».

Acknowledgments. This work was carried out with financial support from the Priority 2030 programme.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ORCID АВТОРОВ:

Исаев Р.И. — 0000-0002-5702-0630
 Мхитарян Э.А. — 0000-0003-2597-981X
 Чердак М.А. — 0000-0002-9054-0881
 Василевская В.В. — 0009-0006-7936-7308
 Мараховская Е.А. — 0000-0001-7413-646X
 Арбатский М.С. — 0000-0003-4188-1898

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Miletínová E., Bušková J. Functions of Sleep. *Physiol Res*. 2021;70(2):177-182. doi: 10.33549/physiolres.934470
- Freund W., Weber F. The Function of Sleep and the Treatment of Primary Insomnia. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(50):863-870. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0228
- Cirelli C. Brain plasticity, sleep and aging. *Gerontology*. 2012;58(5):441-445. doi: 10.1159/000336149
- Liu H., Byles J.E., Xu X., et al. Association between nighttime sleep and successful aging among older Chinese people. *Sleep Med*. 2016;22:18-24. doi: 10.1016/j.sleep.2016.04.016
- Xin C., Zhang B., Fang S., et al. Daytime napping and successful aging among older adults in China: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):2. doi: 10.1186/s12877-019-1408-4
- Miner B., Kryger M.H. Sleep in the Aging Population. *Sleep Med Clin*. 2020;15(2):311-318. doi: 10.1016/j.jsmc.2020.02.016
- Jagota A. Sleep and circadian clock: novel players in health impacts and aging. In: *Sleep and clocks in aging and longevity*. Springer International Publishing. 2023;3-31.
- Tang J.Y., Luo H., Tse M., et al. The relationship between insomnia symptoms and frailty in community-dwelling older persons: a path analysis. *Sleep Med*. 2021;84:237-243. doi: 10.1016/j.sleep.2021.05.039
- Soyeux L. Geriatric Sleep Medicine, a Young Field. *Chronobiology in Medicine*. 2019;1:93-94. doi: 10.33069/cim.2019.0014
- Исаев Р.И., Мхитарян Э.А., Василевская В.В. и др. Нарушения сна в гериатрии. *Проблемы геронауки*. 2024; 2(6): 75-85. doi: 10.37586/2949-4745-2-2024-75-85
- Carvalho-Almeida C., Cavadas C., Álvaro A.R. The impact of insomnia on frailty and the hallmarks of aging. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(2):253-269. doi: 10.1007/s40520-022-02310-w
- López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039
- Gaspar L.S., Álvaro A.R., Moita J., et al. Obstructive Sleep Apnea and Hallmarks of Aging. *Trends Mol Med*. 2017;23(8):675-692. doi: 10.1016/j.molmed.2017.06.006
- Carskadon M.A., Chappell K.R., Barker D.H., et al. A pilot prospective study of sleep patterns and DNA methylation-characterized epigenetic aging in young adults. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):583. doi: 10.1186/s13104-019-4633-1
- Pace-Schott E.F., Spencer R.M. Sleep-dependent memory consolidation in healthy aging and mild cognitive impairment. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015;25:307-330. doi: 10.1007/7854_2014_300
- Casagrande M., Forte G., Favieri F., et al. Sleep Quality and Aging: A Systematic Review on Healthy Older People, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14):8457. doi: 10.3390/ijerph19148457
- Bah T.M., Goodman J., Iliff J.J. Sleep as a Therapeutic Target in the Aging Brain. *Neurotherapeutics*. 2019;16(3):554-568. doi: 10.1007/s13311-019-00769-6
- Mander B.A., Winer J.R., Jagust W.J., et al. Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease? *Trends Neurosci*. 2016;39(8):552-566. doi: 10.1016/j.tins.2016.05.002
- Kryger M., Roth T., Dement W. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th Edition. 2017.
- Senaratna C.V., Perret J.L., Lodge C.J., et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81. doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002
- Полуэктов М.Г., Стрыгин К.Н. Расстройства сна в пожилом возрасте. *Медицинский совет*. 2014;5:74-81.
- Schmauck-Medina T., Molière A., Lautrup S., et al. New hallmarks of ageing: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(16):6829-6839. doi: 10.18632/aging.204248
- Yamauchi M., Nakano H., Maekawa J., et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2005;127(5):1674-1679. doi: 10.1378/chest.127.5.1674
- Kontogianni K., Messini-Nikolaki N., Christou K., et al. DNA damage and repair capacity in lymphocytes from obstructive sleep apnea patients. *Environ Mol Mutagen*. 2007;48(9):722-727. doi: 10.1002/em.20351
- Xie J., Jiang J., Shi K., et al. DNA damage in peripheral blood lymphocytes from patients with OSAHS. *Sleep Breath*. 2014;18(4):775-780. doi: 10.1007/s11325-014-0942-8
- Carroll J.E., Esquivel S., Goldberg A., et al. Insomnia and Telomere Length in Older Adults. *Sleep*. 2016;39(3):559-564. doi: 10.5665/sleep.5526
- Fenech M., Kirsch-Volders M., Natarajan A.T., et al. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis*. 2011;26(1):125-132. doi: 10.1093/mutage/geq052
- Carroll J.E., Cole S.W., Seeman T.E., et al. Partial sleep deprivation activates the DNA damage response (DDR) and the senescence-associated secretory phenotype (SASP) in aged adult humans. *Brain Behav Immun*. 2016;51:223-229. doi: 10.1016/j.bbi.2015.08.024
- Zhang X., Wang Y., Zhao R., et al. Folic Acid Supplementation Suppresses Sleep Deprivation-Induced Telomere Dysfunction and Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP). *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:4569614. doi: 10.1155/2019/4569614
- Garland S.N., Palmer C., Donelson M., et al. A nested case-controlled comparison of telomere length and psychological functioning in breast cancer survivors with and without insomnia symptoms. *Rejuvenation Res*. 2014;17(5):453-457. doi: 10.1089/rej.2014.1586
- 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
- Riestra P., Gebreab S.Y., Xu R., et al. Obstructive sleep apnea risk and leukocyte telomere length in African Americans from the MH-GRID study. *Sleep Breath*. 2017;21(3):751-757. doi: 10.1007/s11325-016-1451-8
- Стражеско И.Д., Есакова А.П., Акопян А.А. и др. Эпигенетика старения: основные механизмы. *Проблемы геронауки*. 2023;2:88-93. doi: 10.37586/2949-4745-2-2023-88-93
- Carroll J.E., Irwin M.R., Levine M., et al. Epigenetic Aging and Immune Senescence in Women With Insomnia Symptoms: Findings From the Women's Health Initiative Study. *Biol Psychiatry*. 2017;81(2):136-144. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.07.008
- Trivedi M.S., Holger D., Bui A.T., et al. Short-term sleep deprivation leads to decreased systemic redox metabolites and altered epigenetic status. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181978. doi: 10.1371/journal.pone.0181978
- Chen Y.C., Chen T.W., Su M.C., et al. Whole Genome DNA Methylation Analysis of Obstructive Sleep Apnea: IL1R2, NPR2, AR, SP140 Methylation and Clinical Phenotype. *Sleep*. 2016;39(4):743-755. doi: 10.5665/sleep.5620
- Cortese R., Zhang C., Bao R., et al. DNA Methylation Profiling of Blood Monocytes in Patients With Obesity Hypoventilation Syndrome: Effect of Positive Airway Pressure Treatment. *Chest*. 2016;150(1):91-101. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.648
- Campisi J., d'Adda di Fagnana F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(9):729-740. doi: 10.1038/nrm2233
- Бородкина А.В., Дерябин П.И., Грюкова А.А. и др. «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. 2018;10(1(36)):4-15.
- Sancar A., Lindsey-Boltz L.A., Kang T.H., et al. Circadian clock control of the cellular response to DNA damage. *FEBS Lett*. 2010;584(12):2618-2625. doi: 10.1016/j.febslet.2010.03.017
- Sun N., Youle R.J., Finkel T. The Mitochondrial Basis of Aging. *Mol Cell*. 2016;61(5):654-666. doi: 10.1016/j.molcel.2016.01.028

42. Schulz R., Mahmoudi S., Hattar K., et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162 (2Pt 1):566-570. doi: 10.1164/ajrccm.162.2.9908091
43. Dyugovskaya L., Lavie P., Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):934-939. doi: 10.1164/ajrccm.165.7.2104126
44. Carpagnano G.E., Kharitonov S.A., Resta O., et al. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest.* 2003;124(4):1386-1392. doi: 10.1378/chest.124.4.1386
45. Barceló A., Barbé F., de la Peña M., et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J.* 2006;27(4):756-760. doi: 10.1183/09031936.06.00067605
46. Saner N.J., Lee M.J., Kuang J., et al. Exercise mitigates sleep-loss-induced changes in glucose tolerance, mitochondrial function, sarcoplasmic protein synthesis, and diurnal rhythms. *Mol Metab.* 2021;43:101110. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101110
47. Zhao H., Wu H., He J., et al. Frontal cortical mitochondrial dysfunction and mitochondria-related β -amyloid accumulation by chronic sleep restriction in mice. *Neuroreport.* 2016;27(12):916-922. doi: 10.1097/WNR.0000000000000631
48. Ильинский Н.С., Нестеров С.В., Шестоперова Е.И. и др. Роль естественных процессов старения в возникновении и патогенезе болезней, связанных с аномальным накоплением белковых агрегатов. *Биохимия.* 2021;86(3):324-340.
49. Kaushik S., Cuervo A.M. Proteostasis and aging. *Nat Med.* 2015;21(12):1406-1415. doi: 10.1038/nm.4001
50. Cedernaes J., Schönke M., Westholm J.O., et al. Acute sleep loss results in tissue-specific alterations in genome-wide DNA methylation state and metabolic fuel utilization in humans. *Sci Adv.* 2018;4(8):eaar8590. doi: 10.1126/sciadv.aar8590
51. Noguchi T., Chin K., Ohi M., et al. Heat shock protein 72 level decreases during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1316-1322. doi: 10.1164/ajrccm.155.4.9105073
52. Barzilai N., Huffman D.M., Muzumdar R.H., et al. The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes.* 2012;61(6):1315-1322. doi: 10.2337/db11-1300
53. Gileles-Hillel A., Kheirandish-Gozal L., Gozal D. Biological plausibility linking sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(5):290-298. doi: 10.1038/nrendo.2016.22
54. Kim C.E., Shin S., Lee H.W., et al. Association between sleep duration and metabolic syndrome: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2018;18(1):720. doi: 10.1186/s12889-018-5557-8
55. Syaquy A., Hsu C.Y., Rau H.H., et al. Association of Sleep Duration and Insomnia Symptoms with Components of Metabolic Syndrome and Inflammation in Middle-Aged and Older Adults with Metabolic Syndrome in Taiwan. *Nutrients.* 2019;11(8):1848. doi: 10.3390/nu11081848
56. Zhang Y., Jiang X., Liu J., et al. The association between insomnia and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis [published correction appears in *J Clin Neurosci.* 2021 Nov;93:287]. *J Clin Neurosci.* 2021;89:430-436. doi: 10.1016/j.jocn.2021.05.039
57. Ip M.S., Lam B., Ng M.M., et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):670-676. doi: 10.1164/ajrccm.165.5.2103001
58. Punjabi N.M., Shahar E., Redline S., et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004;160(6):521-530. doi: 10.1093/aje/kwh261
59. Punjabi N.M., Beamer B.A. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(3):235-240. doi: 10.1164/rccm.200809-1392OC
60. Polotsky V.Y., Patil S.P., Savransky V., et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Nov 1;180(9):910-1]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(3):228-234. doi: 10.1164/rccm.200804-608OC
61. Harsch I.A., Schahin S.P., Radespiel-Tröger M., et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(2):156-162. doi: 10.1164/rccm.200302-206OC
62. Lam J.C., Lam B., Yao T.J., et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2010;35(1):138-145. doi: 10.1183/09031936.00047709
63. Naidoo N., Davis J.G., Zhu J., et al. Aging and sleep deprivation induce the unfolded protein response in the pancreas: implications for metabolism. *Aging Cell.* 2014;13(1):131-141. doi: 10.1111/ace.12158
64. Kheirandish-Gozal L., Bhattacharjee R., Kim J., et al. Endothelial progenitor cells and vascular dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(1):92-97. doi: 10.1164/rccm.200912-1845OC
65. Almendros I., Carreras A., Montserrat J.M., et al. Potential role of adult stem cells in obstructive sleep apnea. *Front Neurol.* 2012;3:112. doi: 10.3389/fneur.2012.00112
66. Jelic S., Lederer D.J., Adams T., et al. Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:909-920. doi: 10.2147/vhrm.s8123
67. Hinojosa-Godinez A., Jave-Suarez L.F., Flores-Soto M., et al. Melatonin modifies SOX2+ cell proliferation in dentate gyrus and modulates SIRT1 and MECP2 in long-term sleep deprivation. *Neural Regen Res.* 2019;14(10):1787-1795. doi: 10.4103/1673-5374.257537
68. Gianotti L., Pivetti S., Lanfranco F., et al. Concomitant impairment of growth hormone secretion and peripheral sensitivity in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):5052-5057. doi: 10.1210/jc.2001-011441
69. Ursavas A., Karadag M., Ilcol Y.O., et al. Low level of IGF-1 in obesity may be related to obstructive sleep apnea syndrome. *Lung.* 2007;185(5):309-314. doi: 10.1007/s00408-007-9026-x
70. Spiegel K., Follenius M., Krieger J., et al. Prolactin secretion during sleep in obstructive sleep apnoea patients. *J Sleep Res.* 1995;4(1):56-62. doi: 10.1111/j.1365-2869.1995.tb00151.x
71. Vasisht K.P., Kessler L.E., Booth J.N. 3rd, et al. Differences in insulin secretion and sensitivity in short-sleep insomnia. *Sleep.* 2013;36(6):955-957. doi: 10.5665/sleep.2734
72. Чердак М.А. Старение головного мозга. Проблемы геронтологии. 2023;2:71-79. doi: 10.37586/2949-4745-2-2023-71-79
73. Bishir M., Bhat A., Essa M.M., et al. Sleep Deprivation and Neurological Disorders. *Biomed Res Int.* 2020 Nov 23;2020:5764017. doi: 10.1155/2020/5764017.
74. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10-3):6-137. doi: 10.17116/jnevro20211211036
75. Исаев Р.И., Яхно Н.Н. Нарушения сна при болезни Альцгеймера. *Неврологический журнал.* 2017;(5).
76. Bubu O.M., Brannick M., Mortimer J., et al. Sleep, cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 2016; pii: sp-00173-16.
77. Sterniczuk R., Theou O., Rusak B., et al. Sleep disturbance is associated with incident dementia and mortality. *Curr Alzheimer Res.* 2013;10(7):767-75. doi: 10.2174/15672050113109990134
78. Яковлева О.В., Полуэктов М.Г., Левин О.С., и др. Нарушения сна и бодрствования при нейродегенеративных заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(42):8391. doi: 10.17116/jnevro20181184283
79. Spira A.P., Gamaldo A.A., An Y., et al. Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol.* 2013;70(12):1537-43. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4258
80. Azam S., Haque M.E., Balakrishnan R., et al. The Ageing Brain: Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2021;13;9:683459. doi: 10.3389/fcell.2021.683459
81. Isaev N.K., Stelmashook E.V., Genrikhs E.E. Neurogenesis and brain aging. *Rev Neurosci.* 2019;26;30(6):573-580. doi: 10.1515/revneuro-2018-0084

82. Lundgaard I., Lu M.L., Yang E., et al. Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37:2112–2124.
83. Iliff J.J., Lee H., Yu M., et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest.* 2013;123:1299–1309.
84. Holth J.K., Fritsch S.K., Wang C., et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science.* 2019;363(6429):880–884. doi: 10.1126/science.aav2546
85. Gordlieva S., Kanakov O., Ivanchenko M., et al. Brain aging and garbage cleaning : Modelling the role of sleep, glymphatic system, and microglia senescence in the propagation of inflammaging. *Semin Immunopathol.* 2020;42(5):647–665. doi: 10.1007/s00281-020-00816-x
86. Nedergaard M., Goldman S.A. Brain drain. *Sci Am.* 2016;314(3):44–9. doi: 10.1038/scientificamerican0316-44
87. Xie L., et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342:373–377.
88. Villafuerte G., et al. Sleep deprivation and oxidative stress in animal models: a systematic review. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:234952.
89. Dworak M., et al. Sleep and brain energy levels: ATP changes during sleep. *J Neurosci.* 2010;30:9007–9016.
90. Everson C.A., et al. Cell injury and repair resulting from sleep loss and sleep recovery in laboratory rats. *Sleep.* 2014;37:1929–1940.
91. Mander B.A., et al. beta-amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nat Neurosci.* 2015;18:1051–1057.
92. Roh J.H., et al. Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of beta-amyloid in mice with Alzheimer's disease pathology. *Sci Transl Med.* 2012;4:150ra122.
93. Kress B.T., Iliff J.J., Xia M., et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol.* 2014;76(6):845–61. doi: 10.1002/ana.24271
94. Zhou Y., Cai J., Zhang W., et al. Impairment of the Glymphatic Pathway and Putative Meningeal Lymphatic Vessels in the Aging Human. *Ann Neurol.* 2020;87(3):357–369. doi: 10.1002/ana.25670
95. Zavecz Z., Shah V.D., Murillo O.G., et al. NREM sleep as a novel protective cognitive reserve factor in the face of Alzheimer's disease pathology. *BMC Med.* 2023;21(1):156. doi: 10.1186/s12916-023-02811-z
96. Da Mesquita S., Papadopoulos Z., Dykstra T., et al. Meningeal Lymphatics Affect Microglia Responses and Anti-A β Immunotherapy. *Nature.* 2021;593:255–260. doi: 10.1038/s41586-021-03489-0
97. Blinkouskaya Y., Caçoilo A., Gollamudi T., et al. Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. *Mech Ageing Dev.* 2021;200:111575. doi: 10.1016/j.mad.2021.111575
98. Sun H., Paixao L., Oliva J.T., et al. Brain age from the electroencephalogram of sleep. *Neurobiol Aging.* 2019;74:112–120. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.016
99. Mander B.A., Winer J.R., Walker M.P. Sleep and Human Aging. *Neuron.* 2017;94(1):19–36. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.004
100. Scullin M.K. Do Older Adults Need Sleep? A Review of Neuroimaging, Sleep, and Aging Studies. *Curr Sleep Med Rep.* 2017;3(3):204–214. doi: 10.1007/s40675-017-0086-z
101. Carrier J., Land S., Buysse D.J., et al. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20–60 years old). *Psychophysiology.* 2001;38(2):232–42.
102. Larsen L.H., Moe K.E., Vitiello M.V., et al. Age trends in the sleep EEG of healthy older men and women. *J. Sleep Res.* 1995;4:160e172.
103. Purcell S.M., Manoach D.S., Demanuele C., et al. Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource. *Nat Commun.* 2017;8:15930. doi: 10.1038/ncomms15930
104. Paixao L., Sikka P., Sun H., et al. Excess brain age in the sleep electroencephalogram predicts reduced life expectancy. *Neurobiol Aging.* 2020;88:150–155. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.12.015
105. Yook S., Park H.R., Park C., et al. Novel neuroelectrophysiological age index associated with imaging features of brain aging and sleep disorders. *Neuroimage.* 2022;264:119753. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119753
106. Czeisler C.A. Buxton O.M. Human Circadian Timing System and Sleep-Wake Regulation // Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th Edition. 2017.
107. Gurcharan Kaur et al. Brain and Mental Health in Ageing. 2024.
108. Thompson K.I., Chau M., Lorenzetti M.S., et al. Acute sleep deprivation disrupts emotion, cognition, inflammation, and cortisol in young healthy adults. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:945661.
109. Yeager M.P., Pioli P.A., Guyre P.M. Cortisol exerts bi-phasic regulation of inflammation in humans. *Dose-Response.* 2011;9(3).
110. Jones C., Gwenin C. Cortisol level dysregulation and its prevalence—is it nature's alarm clock? *Physiol Rep.* 2021;8(24):14644.
111. Abbott S.A., Malkani R.G., Zee P.Z. Circadian Dysregulation in Mental and Physical Health // Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th Edition. 2017.
112. Kim S.J., Lim Y.C., Suh I.B., et al. Disrupted sleep maintenance is associated with altered circadian phase and phase angle in community-dwelling adults. *Sleep Med.* 2020;73:250–256.
113. Humpston C., Benedetti F., Serfaty M., et al. Chronotherapy for the rapid treatment of depression: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;261:91–102.