

УДК 616.8-009.836

<https://doi.org/10.52420/umj.23.3.146>

<https://elibrary.ru/KZPZWY>



Нарушение сна как предиктор ускоренного старения человека

Анна Вадимовна Городничева✉, Ольга Петровна Ковтун,
Татьяна Олеговна Бродовская

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ agorodnicheva99@gmail.com

Аннотация

Введение. Известно, что старение приводит к дисфункции всех функциональных систем организма человека. Одним из его основных предикторов является нарушение сна, изучение влияния которого на развитие ускоренного процесса старения признается актуальной проблемой для медицинского сообщества.

Цель работы — анализ современных данных о возрастных аспектах нарушений сна и описание известных маркеров преждевременного старения, ассоциированных с сомнологическими расстройствами.

Материалы и методы. Поиск и подбор литературных источников осуществлялся в базах данных PubMed, eLibrary, «КиберЛенинка», Google Scholar. Для поиска подбирались следующие ключевые слова: biological age, chronological age, biomarkers, brain aging, sleep disorders, polysomnography, «старение, сон, биологический возраст, хронологический возраст, когнитивное старение». Глубина поиска — 17 лет, с 2007 по 2024 г. Общее количество публикаций, включенных в обзор, — 80.

Результаты и обсуждение. Старение — общий патологический процесс, затрагивающий все физиологические системы человека. Дана характеристика отличиям между терминами биологического и хронологического возрастов. Определена роль сомнологических нарушений в ускоренном процессе старения. По мере увеличения возраста наблюдаются изменения электрофизиологической картины сна с удлинением периода засыпания, увеличением числа ночных пробуждений, нарушением структуры медленноволнового сна и повышением дневной сонливости. Биологические маркеры старения, такие как сиртуины, длина теломер, показатели метилирования ДНК, положительно коррелируют с нарушением сна. Показано значение нейровизуализационных методов в определении ускоренного темпа старения у лиц с сомнологическими расстройствами.

Заключение. Нарушение сна определяется как значимый показатель ускоренного старения организма. Дальнейшее исследование изменений структуры и качества сна может изменить представления о патогенетических механизмах старения и способствовать разработке новых диагностических и терапевтических стратегий в сфере антивозрастной медицины.

Ключевые слова: старение, биологический возраст, хронологический возраст, сон, маркеры старения, полисомнография, магнитно-резонансная томография

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Городничева А. В., Ковтун О. П., Бродовская Т. О. Нарушение сна как предиктор ускоренного старения человека // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 146–162. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.146>. EDN: <https://elibrary.ru/KZPZWY>.

Sleep Disturbance as a Predictor of Accelerated Human Aging

Anna V. Gorodnicheva✉, Olga P. Kovtun, Tatyana O. Brodovskaya

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ agorodnicheva99@gmail.com

Abstract

Introduction. One of the main predictors of aging is sleep disturbance, the study of the role of which in the development of the accelerated aging process is recognized as an urgent problem for the medical community.

The aim of the work is to analyze modern data on age-related aspects of sleep status and describe known markers of early aging associated with somnological disorders.

Materials and methods. The search and selection of literary sources was carried out in the databases PubMed, eLibrary, CyberLeninka, Google Scholar. Search depth — 17 years, from 2007 to 2024. The total number of publications included in the review was 80.

Results and discussion. Aging refers to a general pathological process that affects all human physiological systems. Differences between the terms biological and chronobiological age are established. The role of somnological disorders in the accelerated aging process has been determined. It has been established that as age increases, changes in the electrophysiological pattern of sleep are observed. It was found that changes in biological markers of aging are positively correlated with sleep disturbance. The importance of neuroimaging methods in determining the accelerated rate of aging in people with sleep disorders is shown.

Conclusion. Sleep disturbance is defined as a significant indicator of accelerated aging of the body. Further research into changes in the structure and quality of sleep may change the understanding of the pathogenetic mechanisms of aging and contribute to the development of new diagnostic and therapeutic strategies in the field of anti-aging medicine.

Keywords: aging, biological age, chronological age, cognitive aging, sleep, markers of aging, polysomnography, magnetic resonance imaging

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Gorodnicheva AV, Kovtun OP, Brodovskaya TO. Sleep disturbance as a predictor of accelerated human aging. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):146–162. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.147>. EDN: <https://elibrary.ru/KZPZWY>.

© Городничева А. В., Ковтун О. П., Бродовская Т. О., 2024

© Gorodnicheva A. V., Kovtun O. P., Brodovskaya T. O., 2024

Список сокращений

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

м-РНК — матричная рибонуклеиновая кислота

МРТ — магнитно-резонансная томография

СОАС — синдром обструктивного апноэ сна

ЭЭГ — электроэнцефалография

CPAP — создание постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях (*англ.* Continuous Positive Airway Pressure)

Dunedin PACE — эпигенетические часы, предназначенные для оценки темпов биологического старения в различных системах (*англ.* Dunedin Pace of Aging Methylation)

HIF — гипоксия-индуцированные транскрипционные факторы (*англ.* Hypoxia-Inducible Factors)

NAD — никотинамидадениндинуклеотид (*англ.* Nicotinamide Adenine Dinucleotide)

NREM — фаза сна без быстрого движения глаз

REM — фаза сна с быстрым движением глаз

SIRT — сиртуин

Введение

В настоящее время демографическая ситуация в мире претерпевает ряд изменений. Тенденции современного общества характеризуются увеличением доли людей пожилого

возраста в общей популяции [1]. Старение населения является одной из наиболее значимых социальных трансформаций, характерной для большинства развитых стран. Количество людей в возрастной группе от 65 лет и старше нарастает большими темпами по сравнению с другими возрастными категориями [2]. Известно, что по мере увеличения продолжительности жизни увеличивается риск развития хронической патологии [3].

В российских и зарубежных публикациях все большее внимание уделяется проблеме старения человеческого организма. При этом результаты многочисленных исследований свидетельствуют о таком явлении, как несоответствие хронологического, биологического, а также когнитивного возрастов [4]. Сообщается, что скорость старения человека обладает высокой степенью индивидуальной вариабельности, в основе которой лежит действие различных внутренних и внешних факторов. В настоящее время одним из ведущих направлений российских и зарубежных специалистов является поиск предикторов ускоренного старения и разработка методов, позволяющих замедлить темпы старения организма и предотвратить развитие возраст-ассоциированных заболеваний.

Все большее количество исследований свидетельствует о том, что одним из перспективных показателей биологического возраста человека является качество сна. Согласно современным публикациям, нарушения сна могут ускорять темпы старения и приводить к развитию хронической патологии. Вместе с тем вопросы установления четких патогенетических и клинических закономерностей между нарушением сна и ускоренным темпом старения по-прежнему остаются дискуссионными. Все вышеперечисленное послужило основой для написания настоящего обзора.

Цель работы — анализ современных данных о возрастных аспектах нарушений сна и описание известных маркеров преждевременного старения, ассоциированных с сомнологическими расстройствами.

Материалы и методы

Поиск и подбор литературных источников, посвященных нарушению сна как предиктору ускоренного старения человека, осуществлялся в базах данных PubMed, eLibrary, «КиберЛенинка», Google Scholar за период с 2007 по 2024 г. Для поиска подбирались следующие ключевые слова и их сочетания: biological age, chronological age, biomarkers, brain aging, sleep disorders, polysomnography, magnetic resonance imaging, «старение, сон, биологический возраст, хронологический возраст, когнитивное старение, полисомнография, магнитно-резонансная томография». Типы публикаций, принимаемые во внимание: ретроспективные обсервационные и проспективные исследования (рандомизированные, нерандомизированные), систематические обзоры, метаанализы. В случае, если материалы аналогичного содержания присутствовали в нескольких публикациях, то предпочтение отдавалось наиболее позднему источнику. Общее количество публикаций, соответствующих вышеуказанному критерию и включенных в обзор, составило 80.

Результаты и обсуждение

Старение: определение термина, концепции развития

Проблема старения является актуальным вопросом для исследовательского сообщества с давних времен. По мере накопления и совершенствования научных знаний о структурно-функциональных свойствах живой материи представления о механизме сенесценции (от лат. senesco — стареть) претерпевали значительные изменения. Современная концепция старения

определяет этот процесс как возраст-зависимый феномен, предполагающий износ всех систем организма [5], характеризующийся прогрессирующим нарушением молекулярно-клеточных взаимодействий и, как следствие, развитием различной соматической патологии [6].

Предложено множество теорий старения человеческого организма [7]. Так, одной из ранних концепций являлась концепция предела Хейфлика (*англ.* Hayflick Limit) [8]. В 1961 г. Л. Хейфлик и П. Мурхед (*англ.* L. Hayflick, P. Moorhead) представили данные о том, что каждая клетка проходит ряд последовательных, морфологически различных фаз митоза, после чего ее способность к делению исчерпывается. Иными словами, существует ограниченный пролиферативный потенциал клеток [9].

Дальнейшее изучение процессов старения привело к возникновению теломерной теории, в основе которой лежит укорочение длины теломер дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) — специализированных структур, способных к сокращению после репликации. Если активность теломеразы — фермента, участвующего в регуляции размера длины теломер, — высока, то клетка не стареет. Однако в случае уменьшения длины теломер регистрируется интенсификация темпов старения [10].

Ряд авторов высказывает мнение, что процесс свободно-радикального окисления играет ведущую роль в старении организма [11]. Основоположником этой теории является Д. Харман (*англ.* D. Harman), опубликовавший результаты своей научной деятельности в середине XX в. В ее основе лежит связь между возрастом организма и накоплением в клетках активных форм кислорода, что, в свою очередь, влечет за собой повреждение участков ДНК, нарушение функций митохондрий, преобладание окислительных повреждающих процессов над антиоксидантными механизмами защиты [12].

В 2000 г. К. Франчески (*англ.* C. Franceschi) выдвинута гипотеза «воспалительного старения» [13], где старение обусловлено персистирующим субклиническим воспалением, не ассоциированным с инфекционным агентом и характеризующимся повышением уровня воспалительных маркеров в крови, клетках и тканях [14]. Эта теория во многом связана с иммунологическими аспектами старения, в основе которых находятся возрастные изменения субпопуляционной структуры клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Несмотря на то что к настоящему моменту опубликовано несколько десятков теорий старения, объясняющих такой процесс с позиций изучения выявленных патофизиологических механизмов и морфологических изменений, до сих пор не разработана единая универсальная концепция старения.

Старение как фактор риска развития хронической патологии

Работы российских и зарубежных авторов свидетельствуют о том, что процесс старения является фактором риска многих хронических неинфекционных заболеваний, например, дислипидемии, сахарного диабета, патологии опорно-двигательного аппарата (остеоартрита, остеопороза).

Помимо этого, сообщается, что увеличение возраста может привести к развитию неврологических (депрессии, деменции, болезни Альцгеймера) и онкогематологических (злокачественных новообразований, анемии) патологий [13].

Установлено, что старение определяется как основной фактор риска сосудистых заболеваний и последующих сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий — ведущих причин смерти во всем мире [15]. Другие публикации подчеркивают ведущую роль возрастных изменений в функционировании желудочно-кишечного тракта, дыхательной, эндокринной и иммунной систем [16, 17].

Нельзя не отметить, что увеличение возраста человека ассоциировано с развитием ряда гериатрических синдромов, определяющих качество жизни и функциональные возможности человека [18]. Возраст-ассоциированные патологии находятся в сложных патогенетических взаимосвязях друг с другом, ограничивают повседневную деятельность человека и приводит к социальной и психологической дезадаптации. Однако характер выявляемых ассоциаций между возрастом и мультиморбидностью по-прежнему не установлен. Актуальными вопросами являются определение причинно-следственных связей между развитием хронической патологии и старением, выявление начального фактора, запускающего процесс преждевременного старения. Необходимо уточнение, ведет ли к сенесценции наличие скрытого заболевания или же возраст человека является первоочередным пусковым механизмом [18].

Однако вышеперечисленные патологии и гериатрические синдромы возникают далеко не у всех категорий лиц пожилого и старческого возрастов. Это несоответствие привело к выделению двух вариантов старения: физиологического (здорового) и патологического (ускоренного). Физиологическое старение подразумевает морфологическое, структурное и функциональное ограничения активности, никак не связанные с воздействием каких-либо патологических процессов, вредных привычек, неблагоприятных экологических факторов, стрессовых влияний и т. д.¹ Патологическое старение характеризуется ускоренным темпом развития хронических патологий с прогрессирующим снижением физической и функциональной активности и высокой вероятностью наступления неблагоприятного исхода [18].

Определение биологического, хронологического и когнитивного возраста

Результаты исследований показывают, что темпы старения организма не всегда связаны с реальным возрастом человека. Некоторые люди демонстрируют признаки преждевременного старения, не достигнув пожилого возраста, тогда как другие могут даже в преклонных годах иметь замедленный темп старения¹. Подобные различия привели к введению понятий биологического и хронологического возрастов [19]. Хронологический возраст — это независимая переменная, число прожитых лет человека. Этот термин является общепризнанной характеристикой возраста, принятой в обществе. Биологический возраст — модельное понятие, определяемое как соответствие индивидуального морфофункционального уровня некоторой среднестатистической норме популяции, отражающее неравномерность развития, зрелости, старения различных физиологических систем и темп возрастных изменений адаптационных возможностей организма, а также меру его жизнеспособности [20].

Доказано, что хронологический возраст человека далеко не всегда соответствует биологическому. Известно, что при одинаковом календарном возрасте люди могут значительно различаться по степени старения организма [21]. Считается, что темпы старения отдельных органов и систем являются индивидуальными и зависят от многих факторов [22]. Их можно разделить на ряд категорий: генетические факторы (носительство генов (*APOE*, *ACE*, *PON1* и др.)), эпигенетические изменения (реализуемые за счет опосредованно закодированных изменений генов, проявляющихся под действием внешних или внутренних влияний), влияние окружающей среды (природно-климатические, географические условия), характер жизни и труда, наличие хронических заболеваний, вредных привычек и т. д. [23].

В российских и зарубежных публикациях все чаще встречается термин «когнитивный возраст». Под ним подразумевается спектр когнитивных возможностей, характерных для той или иной возрастной категории. Известно, что старение является ведущей причиной

¹ Патологическое старение: основные «мишени», возраст-ассоциированные заболевания, гендерные особенности, геропрофилактика : учебное пособие / В. С. Мякотных, Е. С. Остапчук, В. Н. Мещанинов [и др.]. М. : Новый формат, 2021. 128 с. EDN: <https://elibrary.ru/pvooxh>.

нарушения процессов обучения, уменьшения объема памяти и снижения концентрации внимания. Однако когнитивный возраст человека далеко не всегда соотносится с показателями хронологического или биологического возрастов [21].

Различия между указанными показателями позволяют сделать вывод о необходимости дифференцированного исследования этих трех возрастных параметров, углубленного изучения факторов, влияющих на темпы старения органов и систем, а также методов их коррекции.

Методы оценки биологического возраста

Биологический возраст человека оценивается по ряду показателей: морфологическим параметрам (массе тела, росту, появлению седины, потере волос, числу зубов и др.); физиологическим функциям в покое и при нагрузке (остроте зрения, показателям динамометрии, артериальному давлению, частоте сердечных сокращений в покое, пульсоксиметрии, изгибам позвоночника, эластичности кожи, скорости выполнения физических упражнений, частоте дыхания, жизненной емкости легких и др.); результатам нейропсихологического тестирования и оценке состояния когнитивных функций человека; биохимическим, молекулярно-генетическим и клиническим показателям (определению метилирования и ацетилирования ДНК, матричной рибонуклеиновой кислоты (м-РНК), длины теломер и др.) [24].

Помимо этого, разработаны авторские методы определения биологического возраста: Дамона, Диркена, Моргана, Фурукавы, Войтенко — Токаря и др. [24]. Однако они не получили широкого распространения среди научных специалистов и практикующих врачей в связи с трудоемкостью измерений и необходимостью использования специального оборудования.

Роль нарушений сна в процессах старения человека

Нарушение сна может быть одним из показателей, свидетельствующих об ускоренном темпе старения [25]. Известно, что сон играет важную роль в функционировании человеческого организма. Практически треть своей жизни человек проводит во сне [26]. Современные представления о сне как сложном физиологическом процессе характеризуют его с позиции обязательного наличия некоторых характеристик: цикличности, периодичности, снижения двигательной активности и реакции на различные стимулы [27].

Нарушения сна — частый признак старения человека [28]. Метод полисомнографии, основанный на регистрации биоэлектрических сигналов головного мозга, параметров двигательной активности, дыхания, сердечно-сосудистой деятельности, позволяет объективизировать показатели сна и определить паттерны, наиболее точно характеризующие его изменения [29]. Сон в пожилом возрасте характеризуется удлинением периода засыпания, увеличением числа ночных пробуждений, времени бодрствования в течение ночи и периода нахождения в постели после утреннего пробуждения [30].

Установлено, что по мере старения человеческого организма наблюдается резкое сокращение длительности фазы сна без быстрого движения глаз (*англ.* Non-rapid Eyes Movement, NREM), составляющей около 75 % от общей продолжительности сна. Фаза быстрого движения глаз (*англ.* Rapid Eyes Movement, REM), занимающая значительно меньшее количество времени, также претерпевает существенные изменения в виде сокращения двигательной активности глазных яблок, что, в свою очередь, влияет на обработку информации, качество сна и эффективность пробуждения [31].

Структурные и функциональные механизмы нарушений сна

По мнению авторов¹, вышеуказанные нарушения обусловлены спектром структурных и метаболических возрастных изменений нервных структур: инволюцией структур лим-

¹ Федин А. И. Амбулаторная неврология. Избранные лекции для врачей первичного звена здравоохранения. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. 464 с. EDN: <https://elibrary.ru/xabzoo>.

бико-ретикулярного комплекса (гиппокампа, миндалин, парагиппокампальной, поясной извилин и др.), префронтальной коры, уменьшением числа нейронных связей, дегенерацией аксональных отростков и шипиков, изменениями активности нейромедиаторов (гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), ацетилхолина, норадреналина) и т. д. [32]. К иным возможным причинам, которые могут влиять на механизмы сна, относят возрастное обывание эпифиза, нарушение физиологического ослабления тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, наличие сопутствующих афферентных импульсов от других органов и систем. Данные публикаций свидетельствуют о том, что изменения структур головного мозга, отвечающих за механизм регуляции цикла «сон — бодрствование», по мере взросления человека характеризуются преобладанием процессов дегенерации над восстановлением [33].

Однако точные механизмы, устанавливающие связь нарушений сна со старением, по-прежнему не определены [34, 35]. Более того, многие работы указывают на то, что нарушения сна могут возникать не только в пожилом возрасте, они широко распространены в детском¹ и подростковом периодах жизненного цикла [36–37]. Примечательно то, что если у возрастных пациентов причины сомнологических расстройств чаще связаны с органическими причинами и возрастными изменениями функционирования организма, то у детей ведущим этиологическим фактором выступают поведенческие аспекты. В этом случае механизмы нарушений цикла «сон — бодрствование» обусловлены социальными и культурными факторами: укладыванием, кормлением, совместным сном, использованием гаджетов, а также других электронных устройств непосредственно перед сном и т. д. [36, 37].

Нарушения сна в контексте развития физиологического и патологического старения

Возрастные изменения структуры и качества сна являются закономерным процессом, обусловленным многочисленными структурными и функциональными изменениями. Он является неотъемлемой частью физиологического старения. Однако жалобы на нарушения сна предъявляют не все пациенты пожилого и старческого возрастов. Проблемы засыпания и пробуждения, в значительной степени беспокоящие пациента, могут быть признаком патологического варианта старения, сопровождающегося нейродегенеративными изменениями и выраженным нарушением когнитивных функций [29].

Известно, что сомнологические расстройства влекут за собой снижение памяти и внимания, ухудшение качества профессиональной и бытовой деятельности. Механизмы влияния сна на когнитивные функции по-прежнему являются предметом изучения многих исследователей. Так, российские и зарубежные исследователи установили, что сон участвует в консолидации памяти [38].

Нарушения сна являются ранним симптомом, диагностируемым при нейродегенеративной патологии, сопровождающейся нарушением когнитивных функций [39]. Обнаружено, что пациенты пожилого возраста с легкими когнитивными нарушениями и деменцией предъявляют жалобы на качество сна на ранних стадиях заболевания, а нарушение цикла «сон — бодрствование» способствует более раннему началу и интенсивному прогрессированию нейродегенеративных расстройств, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона [40].

¹ Ковтун О. П., Кирпищиков А. Г. Основы диагностики клиники, лечения и профилактики нарушений сна у детей. Екатеринбург : УГМА, 2008. 123 с. EDN: <https://elibrary.ru/qltlzh>.

Лабораторные и инструментальные показатели, подтверждающие связь старения с нарушениями сна

В последние годы все большее число публикаций направлено на поиск возможных биологических и инструментальных маркеров, свидетельствующих о наличии связей между нарушением сна и ускоренным старением.

Электрофизиологические показатели

Одним из возможных способов определения биологического возраста является использование данных электрофизиологических методов диагностики активности головного мозга.

В исследовании М. Бушар и др. (англ. M. Bouchard et al.) проанализированы данные электроэнцефалографии (ЭЭГ) сна молодых и пожилых пациентов. Результаты оказались следующими: лица старшей возрастной категории продемонстрировали более низкое качество сна на второй стадии, тогда как в REM-стадию и третью стадию медленноволнового сна не было выявлено значимых изменений в сравнении с более молодой когортой. Результаты показали, что существуют возрастные изменения ночной ЭЭГ, однако варианты и глубина таких различий варьируются в зависимости от стадий и цикла сна. Данные исследования свидетельствуют о нарушениях фазы глубокого сна у пожилых пациентов [41].

Опубликованные результаты исследования Х. Сана и др. (англ. H. Sun et al.) [42] свидетельствуют о том, что ЭЭГ сна человека претерпевает с возрастом значительные изменения. Установлено, что микроструктура сна достоверно ухудшалась в сравниваемых возрастных группах. Авторы предложили метод машинного обучения для построения модели старения мозга на основании определения мозговой активности во время сна и разработали возрастную норму, чтобы обеспечить интерпретацию отклонения электрофизиологических параметров сна человека от нормального старения с позиций анализа ЭЭГ [42]. Таким образом, вычисление возраста мозга на основе данных ЭЭГ-диагностики может служить перспективным показателем старения организма.

Лабораторные показатели

Установлено, что нарушения сна ассоциированы с изменениями концентрации лабораторных маркеров старения, в частности генетических и эпигенетических [43].

Существует ряд критериев, которым должны соответствовать биомаркеры старения: стабильность, измеряемость и воспроизводимость, прогнозируемость, связь с предполагаемой причиной возрастных изменений, динамикой хронологического возраста. При использовании нескольких показателей биологического возраста между ними должна быть значимая связь. Предпочтительно, чтобы анализируемые параметры могли быть определены неинвазивным или малоинвазивным способом. Наиболее перспективными маркерами являются те, которые могут быть определены вне медицинского учреждения в короткие сроки и не являются чрезмерно затратными по стоимости [44].

Сиртуины как маркеры ускоренного темпа старения. Показано, что нарушение циркадианных ритмов организма, которые регулируют функционирование многих систем, в т. ч. «сон — бодрствование», связано с изменением экспрессии сиртуинов — молекулярных маркеров старения [45]. Сиртуины являются гистондеацетилазами III класса. Они представлены 7 фракциями (SIRT1–SIRT7), каждая из которых выполняет различные функции и имеет свою локализацию [46, 47]. Связанное с сиртуинами подавление клеточного старения в основном опосредуется путем предотвращения сокращения длины теломер и содействия восстановлению ДНК [48]. Сиртуины играют жизненно важную роль в поддержании

целостности генома, способствуя поддержанию нормального процесса конденсации хроматина и реагируя на повреждение и восстановление ДНК. В частности, ядерная форма сиртуинов, таких как SIRT1, SIRT6 и SIRT7, действует как регулятор транскрипции для подавления экспрессии генов путем стабилизации структуры хроматина [49]. Среди сиртуинов наибольший интерес для изучения процессов старения представляет SIRT1 — NAD⁺ зависимая гистондеацетилаза, модулирующая циркадные часы, эпигенетические процессы, отвечающая за образование гетерохроматина, метаболизм, репарацию ДНК и клеточные стрессовые реакции [50].

Возможные патогенетические механизмы, лежащие в основе связи экспрессии SIRT1 и нарушений сна, являются предметом многих научных исследований. В обзоре М. Малицкого и др. (англ. M. Malicki et al.) обращается внимание на роль SIRT-1 в регуляции циркадных ритмов и развитии синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [51]. Показано, что экспрессия SIRT1 связана с СОАС сложными патогенетическими взаимодействиями. Так, СОАС характеризуется эпизодами нарушений дыхания во сне, сопровождающимися гипоксией клеток [52]. Прерывистая гипоксия активирует гипоксия-индуцированные транскрипционные факторы (англ. Hypoxia-Inducible Factors; HIF α и HIF β), вызывающие изменения экспрессии генов циркадианных ритмов человека *CRY1*, *CRY2*, *PER1* и *CLOCK* [53], что, в свою очередь, влияет на темпы старения организма человека [51].

Р.-К. Вон и др. (англ. R.-H. Wang et al.) [54] подтвердили ассоциации между SIRT1 и эпигенетическими часами, продемонстрировав, что у мышей с дефицитом SIRT1 наблюдаются изменения экспрессии *PER1*, *PER2*, *CRY1* и *CRY2* — генов, отвечающих за смену ритмов сна и бодрствования [54]. В исследовании показана отрицательная обратная связь — чрезмерная экспрессия гена *PER2* в гепатоцитах мышей нарушает работу циркадианных ритмов и вызывает повышенную экспрессию маркеров старения. В.-Дж. Чен и др. (англ. W.-J. Chen et al.) отмечают в результатах исследования, что уровень SIRT1 снижается у пациентов, страдающих СОАС [55]. При этом в исследовании акцентировано внимание на том, что лечение СОАС путем CPAP-терапии² способствовало восстановлению этой гистондеацетилазы в сыворотке крови [55]. В работе Ч.-Ч. Лин и др. (англ. C.-C. Lin et al.) с участием 40 человек с СОАС легкой и средней степеней тяжести проанализированы уровень SIRT1 и параметры сна до и спустя 3 месяца после назначения терапии. Зарегистрированы результаты успешного восстановления уровня SIRT1 после терапии СОАС, что может свидетельствовать о потенциальном геропротекторном эффекте такого терапевтического вмешательства [56].

Другой фракцией сиртуинов является SIRT6. Ряд исследований продемонстрировал потенциальную роль этой гистондеацетилазы в регуляции сна. Так, Дж. Жу и др. (англ. J. Zhu et al.) представили результаты, сообщающие, что при выраженной депривации сна экспрессия SIRT6 в структурах лимбической системы, в частности в гиппокампе, значительно снижена. Сформулирована гипотеза о том, что SIRT6 может иметь потенциал в качестве новой стратегии лечения заболеваний, связанных с расстройствами сна [57].

Перспективной, но малоизученной фракцией сиртуинов является SIRT7. В соответствии с известной ролью сиртуинов в старении и продлении биологического возраста, в нескольких исследованиях установлена тесная связь между SIRT7 и процессами сенесценции [58]. В работе Т. А. Донлона и др. (англ. T. A. Donlon et al.) имеются данные о том,

¹ NAD — никотинамидадениндинуклеотид (англ. Nicotinamide Adenine Dinucleotide).

² CPAP — создание постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях (англ. Continuous Positive Airway Pressure).

что некоторые однонуклеотидные полиморфизмы в гене *SIRT7* были связаны с долголетием: например, гетерозиготность однонуклеотидного полиморфизма rs34829162 является негативным фактором в обеспечении долголетия по сравнению с гомозиготами основных и малых аллелей [59]. Кроме того, значительное снижение уровня *SIRT7* зарегистрировано в большинстве органов и тканей человека и животных в результате старения, включая сердце, печень, легкие, толстую кишку, кожу, подкожную белую жировую ткань, волосные фолликулы и кровь [60].

В работе американских и испанских исследователей проанализировано изменение концентрации *SIRT4*, *SIRT6*, *SIRT7* в ассоциации с хронической прерывистой гипоксией во сне, являющейся основным фактором, определяющим развитие СОАС, сердечно-сосудистой патологии и патологического варианта старения. Продemonстрировано, что экспрессия этих маркеров варьируется в зависимости от органа и модулируется по возрасту. При хронической прерывистой гипоксии у молодых мышей наблюдается адаптивный ответ в виде увеличения рассматриваемых показателей. У мышей более старшего возраста такая реакция на повреждающее действие патологического процесса не наблюдается, что свидетельствует об истощении компенсаторно-восстановительных механизмов и активизации деструкции тканей и органов [61].

Роль мелатонина в регуляции сна с позиций преждевременного старения. Известно, что в регуляции сна важную роль играет гормон мелатонин, большая часть которого секретируется шишковидной железой — эпифизом [62]. Его секреция подчинена циркадианной активности и зависит от изменений продолжительности светлого и темного времен суток, вызывая суточные и сезонные перестройки в организме человека и животных [63]. Установлено, что мелатонин является гормоном широкого спектра действия. Он не только осуществляет регуляцию биологических ритмов, но и отвечает за синтез иных молекулярных агентов, иммунопролиферативные процессы, цитостатические эффекты, стрессовые реакции. Доказано, что уровень мелатонина значительно снижается при метаболическом синдроме, ишемических и неишемических сердечно-сосудистых заболеваниях и нейродегенеративных расстройствах, таких как болезнь Альцгеймера и Паркинсона [63].

Эндогенный синтез мелатонина и его высвобождение, как правило, постепенно уменьшаются с возрастом. Наиболее значительное снижение мелатонина наблюдается у лиц пожилого и старческого возрастов. Так, в исследовании Л. Б. Дисс и др. (англ. L. B. Diss et al.) изучены концентрация и действие мелатонина в аспекте возрастных изменений желудочно-кишечного тракта. Обнаружено, что в пожилом возрасте хромафинные клетки кишечника производят меньше эндогенного мелатонина [64]. В исследовании А. Инохосы-Годинеса и др. (англ. A. Hinojosa-Godinez et al.) проанализирована связь между уровнем мелатонина, пролиферацией клеток гиппокампа и экспрессией *SIRT1*. В эксперименте мыши были подвергнуты 96-часовой депривации сна. Продemonстрировано, что экзогенное введение мелатонина позволяет устранить эффекты недосыпания и восстановить пролиферацию нейронных клеток-предшественников в гиппокампе. В соответствии с результатами показано, что введение экзогенного мелатонина снижает уровень экспрессии гена *SIRT1*, оказывая опосредованное эпигенетическое воздействие [65].

Длина теломер и старение организма. Ряд работ указывает на связь качества сна с другим маркером старения организма — длиной теломер. В обзоре Дж. Э. Кэрролл и др. (англ. J. E. Carroll et al.) осуществлен анализ публикаций, посвященных биологическому старению в контексте сомнологических расстройств. В опубликованных данных сообщается, что на-

рушения сна приводят к изменению экспрессии активности теломеразы и сокращению длины теломер, что способствует развитию возраст-зависимой патологии и уменьшению продолжительности жизни [66]. В США проведено ретроспективное когортное исследование, оценивающее связь между качеством сна и длиной теломер. В работе оценены показатели 5 268 пациентов, предъявляющих жалобы на нарушения сна. Анализ полученных данных свидетельствовал о том, что ощущение нехватки сна после пробуждения было ассоциировано со значимым укорочением длины теломер [67]. И. М. Мадаева и др. также сообщают, что результаты проведенного ими исследования выявили укорочение длины теломер у пациентов с СОАС. Использование неинвазивной вентиляции легких в CPAP-режиме оказало положительный эффект на структуру и качество сна, а также способствовало увеличению длины теломер в выборке пациентов [68].

В систематическом обзоре Р. Баррагана и др. (англ. R. Barragán et al.) проведен анализ 11 публикаций, посвященных связи качества сна и показателя длины теломер. В большинстве работ в качестве объективных критериев сомнологических расстройств анализировались показатели субъективной оценки качества сна и его продолжительности, зарегистрированной объективными методами. Установлено, что плохой сон положительно коррелирует с укорочением длины теломер, однако необходимо дальнейшее проведение исследований в этой сфере [69].

В исследовании С. Джеймс и др. (англ. S. James et al.) проанализированы данные 1 567 детей в возрасте 9 лет, родившихся в крупных американских городах (с населением более 200 000 человек). Обнаружено, что у детей с более короткой продолжительностью сна длина теломер была достоверно ниже независимо от расы, половой принадлежности или социально-экономического статуса. Результаты этого исследования могут свидетельствовать о том, что ограничения продолжительности сна могут приводить к ускоренному темпу старения не только у пациентов старше 18 лет, но и в детском и подростковом периодах жизни [70].

Метилирование ДНК и ускоренный темп старения. В публикациях российских и зарубежных авторов сообщается о связи нарушений сна с другим показателем ускоренного темпа старения человеческого организма — метилированием ДНК. В основе исследования М. А. Карскадон и др. (англ. M. A. Carskadon et al.) лежала гипотеза о том, что более короткая продолжительность и, возможно, нерегулярный характер сна могут быть ассоциированы с увеличением скорости эпигенетического старения. Путем сопоставления эпигенетического и хронологического возрастов у 12 молодых женщин, ведения дневника сна и анализа метилирования ДНК установлено, что короткий и нерегулярный сон, даже в молодом возрасте, может быть связан с ускоренным эпигенетическим старением [71]. М. Ларсен и др. (англ. N. Larsen et al.) сообщают об ассоциации более позднего времени засыпания с изменением метилирования ДНК генов, участвующих в циркадной регуляции (генов *RASD1*, *RAI1*). Примечательно то, что указанное исследование проведено у пациентов подросткового возраста, что позволяет сделать вывод о роли депривации сна в ускорении темпов старения с ранних лет жизни [72].

В работе американских авторов продемонстрирована связь между короткой продолжительностью сна и бессонницей с показателями эпигенетического возраста. В ней приняли участие 3 795 мужчин и женщин в возрасте от 56 до 100 лет. В качестве эпигенетического показателя использовался параметр метилирования ДНК, являющийся основным показателем для построения математического анализа и автоматизированного расчета биологического возраста (модель эпигенетических часов). По сравнению со здоровыми спя-

щими, люди с коротким сном и бессонницей имели ускоренный GrimAge (эпигенетические часы второго поколения, позволяющие рассчитать ориентировочное время жизни в годах) и больший показатель Dunedin PACE¹ [73].

Нейровизуализационные маркеры

Ряд работ свидетельствует о возможной роли нейровизуализации в изучении влияния нарушений сна на темпы старения. В частности, сообщается о значении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга при нарушениях сна в диагностике когнитивного старения. В исследовании А.-А. Бариль и др. (*англ.* А.-А. Baril et al.) проанализированы данные 492 участников в возрасте ($58,8 \pm 8,8$) лет без неврологических заболеваний, которым было выполнено МРТ-сканирование мозга и домашняя ночная полисомнография для оценки продолжительности медленноволнового сна. Изучены общий объем и интенсивность всего головного мозга, лобной коры, серого вещества подкорковых структур, гиппокампа и гиперинтенсивность белого вещества. Помимо этого, данные проанализированы с учетом возраста, пола, временного интервала между полисомнографией и МРТ, статуса носителя гена APOE, факторов риска инсульта, использования снотворных препаратов, индекса массы тела и депрессии. Результаты продемонстрировали, что сокращение длительности медленноволнового сна ассоциировано с магнитно-резонансным уменьшением объема серого вещества головного мозга и гиперинтенсивностью белого вещества, указывающих на атрофические изменения, характерные для пациентов пожилого возраста [74].

В исследовании Дж. Рамдуны и др. (*англ.* J. Ramduny et al.) проанализированы структурные и (или) микроструктурные изменения головного мозга для изучения связей между недостаточным сном (оцененного с помощью субъективных и объективных методов) и ускоренным старением мозга. Обнаружено достоверное снижение показателей объема коры головного мозга у пациентов с нарушением сна по сравнению со здоровой выборкой. Согласно наблюдениям авторов, при недостаточной длительности сна разница биологического и хронологического возрастов составляет 2 года [75].

По данным, опубликованным в работе К. А. Гонсалеса и др. (*англ.* К. А. González et al.), не только низкая продолжительность сна может ассоциироваться с когнитивным старением. Показано, что длительный сон также может негативно сказываться на здоровье и темпах старения человека. Согласно результатам проведенного исследования, время сна более 8 ч. ассоциировано с более низкими показателями объема головного мозга и серого вещества. Длительная продолжительность сна также связана с большей гиперинтенсивностью белого вещества и меньшим объемом гиппокампа в группе риска СОАС. Эти данные свидетельствуют о важности изучения сна для оценки темпов старения головного мозга [76].

Заключение

Старение является биологическим процессом, характеризующимся прогрессирующей дисфункцией всех систем человеческого организма. Опубликованные исследования российских и зарубежных авторов демонстрируют повышенный интерес к изучению проблемы старения и поиску его возможных молекулярных, биологических, электрофизиологических и нейровизуализационных маркеров. Выявлено, что старение — это многофакторный процесс и предиктор множества хронических патологий.

¹ Dunedin PACE — эпигенетические часы, предназначенные для оценки темпов биологического старения в различных системах (*англ.* Dunedin Pace of Aging Methylation).

Одним из наименее изученных направлений в медицине является ассоциация нарушений сна с темпом биологического старения. Анализ представленных публикаций свидетельствует о наличии связи между маркерами старения и нарушениями сна. Установлено, что по мере увеличения возраста наблюдаются изменения электрофизиологической картины сна с удлинением периода засыпания, нарастанием числа ночных пробуждений, нарушением структуры медленноволнового сна и повышением дневной сонливости.

Доказано, что изменения биологических маркеров старения, таких как длина теломер, показатели метилирования ДНК положительно коррелируют с нарушением сна. Выявлена патогенетическая взаимосвязь экспрессии сиртуинов — молекул, отвечающих за клеточные реакции и участвующих в репарации ДНК, — и наличия СОАС. Показано значение нейровизуализационных методов в определении ускоренного темпа старения у лиц с сомнологическими расстройствами.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение структуры и качества сна в ассоциации с другими морфофункциональными и лабораторно-инструментальными показателями. Разработка методик, позволяющих вычислить биологический возраст на основании определения активности мозга во время сна, предлагает новые возможности оценки старения. Перспективным представляется формирование базы данных, доказывающей связь ускоренного темпа старения с нарушениями сна при различных соматических заболеваниях. Дальнейшее накопление знаний о патогенетических механизмах старения будет способствовать разработке новых диагностических и терапевтических стратегий в сфере антивозрастной медицины.

Список источников | References

1. Grinin LE, Grinin AL, Korotaev AV. Global aging as an integral problem of the future. *Sociological Journal*. 2023;29(2):110–131. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.19181/socjour.2023.29.2.6>.
2. Yashchuk AI. Population aging: Problem and solutions. *Bulletin of Vitebsk State Technological University*. 2022;(2):218–229. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2079-7958-2022-2-218-229>.
3. Tian YE, Cropley V, Maier AB, Lautenschlager NT, Breakspear M, Zalesky A. Heterogeneous aging across multiple organ systems and prediction of chronic disease and mortality. *Nature Medicine*. 2023;29(5):1221–1231. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02296-6>.
4. Shaaban CE, Rosano C, Zhu X, Rutherford BR, Witonsky KR, Rosso AL, et al. Discordant biological and chronological age: Implications for cognitive decline and frailty. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2023;78(11):2152–2161. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glad174>.
5. Libertini G, Shubernetskaya O, Corbi G, Ferrara N. Is there evidence to support the subtelomere-telomere theory of aging? *Biochemistry*. 2021;86(12):1766–1781. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S0320972521120022>.
6. Kuznik BI, Chalisova NI, Tsybikov NN, Linkova NS, Davydov SO. Stress, aging and the body's unified humoral defense system. Epigenetic mechanisms of regulation. *Advances in Physiological Sciences*. 2020;51(3): 51–68. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S030117982002006X>.
7. Vasilevich NI. Knowing the enemy by sight: Molecular markers of aging. *Laboratory and Production*. 2020;(3–4):118–128. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32757/2619-0923.2020.3-4.13.118.128>.
8. Chan M, Yuan H, Soifer I, Maile TM, Wang RY, Ireland A, et al. Novel insights from a multiomics dissection of the Hayflick limit. *eLife*. 2022;11:e70283. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.70283>.
9. Morgunova GV, Khokhlov AN. Signs of similarities and differences in cellular models of aging. A scoping review. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2022;77(3):151–159. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/eodraa>.
10. Spivak IM, Mikhelson VM, Spivak DL. Telomere length, telomerase activity, stress and aging. *Advances in Gerontology*. 2015;28(3):441–448. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/uylysh>.
11. Egorov EE. Healthy aging: Antioxidants, uncouplers and/or telomerase? *Molecular Biology*. 2020;54(3): 355–361. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S0026898420030052>.
12. Zenkov NK, Kozhin PM, Chechushkov AV, Kandalintseva NV, Martinovich GG, Menshchikova EB. Oxidative stress during aging. *Advances in Gerontology*. 2020;33(1):10–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.1.001>.

13. Cai Y, Song W, Li J, Jing Y, Liang C, Zhang L, et al. The landscape of aging. *Science China Life Sciences*. 2022;65(12):2354–2454. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2161-3>.
14. Zotkin EG, Dydykina IS, Lila AM. Inflammatory theory of aging, age-associated diseases and osteoarthritis. *Russian Medical Journal*. 2020;28(7):33–38. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/wucbvj>.
15. Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, Fuster V, Andrés V. Biological versus chronological aging: JACC focus seminar. *Journal of The American College of Cardiology*. 2020;75(8):919–930. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.062>.
16. Kamasheva GR, Sineglazova AV, Arkhipov EV. Morphofunctional aspects of aging that determine the course of respiratory diseases in the elderly and senile age. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2022;15(2):95–102. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(2\).95-102](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(2).95-102).
17. Cherkasov AD, Petrova EN. Pathophysiological factors of premature human aging. In: *New technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology*. Moscow: Institute of New Information Technologies; 2022. P. 127–137. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.47501/978-5-6044060-2-1.127-137>.
18. Larina VN, Larin VG, Vrublevsky AN, Samorodskaya IV. The aging process of the body from the perspective of multifactorial changes. *General Medicine*. 2023;4:8–16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2023-13022>.
19. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of extremes in vascular aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218–228. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655>.
20. Bulgakova SV, Treneva EV, Zakharova NO, Nikolaeva AV. Biological and chronological aging. *Clinical Gerontology*. 2020;26(9–10):9–16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26347/1607-2499202009-10009-016>.
21. Rozenova MI, Kalaeva AA. Relationships as a factor in human aging and longevity. *Psychology and Psycho-technics*. 2020;(4):29–52. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.7256/2454-0722.2020.4.34432>.
22. Johnson AA, English BW, Shokhirev MN, Sinclair DA, Cuellar TL. Human age reversal: Fact or fiction? *Aging Cell*. 2022;21(8):e13664. DOI: <https://doi.org/10.1111/acer.13664>.
23. Dodig S, Čepelak I, Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochemia Medica*. 2019;29(3):030501. DOI: <https://doi.org/10.11613/BM.2019.030501>.
24. Polikanova IS, Balan PV, Martynova OV. Cognitive and biological age of a person: Current issues and new perspectives in the study of aging. *Theoretical and Experimental Psychology*. 2022;15(4):106–120. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2073-0861-2022-4-106-120>.
25. Ahadi S, Zhou W, Schüssler-Fiorenza Rose SM, Sailani MR, Contrepolis K, Avina M, et al. Personal aging markers and ageotypes revealed by deep longitudinal profiling. *Nature Medicine*. 2020;26(1):83–90. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0719-5>.
26. Borsky P, Holmannova D, Andrys C, Kremlacek J, Fiala Z, Parova H, et al. Evaluation of potential aging biomarkers in healthy individuals: Telomerase, AGEs, GDF11/15, sirtuin 1, NAD+, NLRP3, DNA/RNA damage, and klotho. *Biogerontology*. 2023;24(6):937–955. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10522-023-10054-x>.
27. Muehlroth BE, Werkle-Bergner M. Understanding the interplay of sleep and aging: Methodological challenges. *Psychophysiology*. 2020;57(3):e13523. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyp.13523>.
28. Brodovskaya TO, Grishchenko OO, Bazhenova OV, Grishina IF. What is important for an internist to know about sleep? *Ural Medical Journal*. 2023;22(1):120–126. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-120-126>.
29. Madaeva IM, Semenova NV, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Aging and cognitive impairment from the point of view of somnology. *Advances in Gerontology*. 2021;34(2):195–201. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.2.002>.
30. Li J, Vitiello MV, Gooneratne NS. Sleep in normal aging. *Sleep Medicine Clinics*. 2022;17(2):161–171. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.02.007>.
31. Rundo JV, Downey R. Polysomnography. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;160:381–392. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00025-4>.
32. Muehlroth BE, Werkle-Bergner M. Understanding the interplay of sleep and aging: Methodological challenges. *Psychophysiology*. 2020;57(3):e13523. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyp.13523>.
33. Bogomolov DV, Gornostaev DV, Kuznetsova TR, Ievlev FV, Dzhanseva AS, Dorokhina GV. Influence of age-involutive, stressor factors, neurodegenerative diseases and exogenous intoxication on morphological features of the pineal gland. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2023;77(1):83–90. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2023-1-83-90>.
34. Romanchuk NP. Cognitive brain: Neurobiology, neurophysiology and neuroendocrinology of emotions. *Bulletin of Science and Practice*. 2023;9(3):158–193. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/88/21>.
35. Obrezan AA, Ponomarenko GN, Kantemirova RK, Obrezan AG, Filippov AE, Tuktarov AM, et al. Poor nutrition and chronic stress are the key causes of cardiovascular diseases and premature aging in humans? *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2023;11(1):8–18. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2023-11-1-8-18>.

36. Kovtun OP, Kirpishchikov AG. Clinical and instrumental criteria for diagnosing and assessing the effectiveness of treatment of sleep disorders in children. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2007;(2):114–117. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/yolksq>.
37. Lici A. Sleep-wake disorders in childhood. *Continuum*. 2020;26(4):1034–1069. DOI: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000897>.
38. Qin H, Fu L, Jian T, Jin W, Liang M, Li J, et al. REM sleep-active hypothalamic neurons may contribute to hippocampal social-memory consolidation. *Neuron*. 2022;110(23):4000–4014.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.09.004>.
39. Pyatin VF, Maslova OA, Romanchuk NP. Alzheimer's disease and melatonin/testosterone/estrogens: Neurophysiological and neuroendocrinological routing of longevity. *Bulletin of Science and Practice*. 2022;8(8):97–128. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/81/15>.
40. Benca RM, Teodorescu M. Sleep physiology and disorders in aging and dementia. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;167:477–493. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00026-1>.
41. Bouchard M, Lina JM, Gaudreault PO, Dubé J, Gosselin N, Carrier J. EEG connectivity across sleep cycles and age. *Sleep*. 2020;43(3):zsz236. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz236>.
42. Sun H, Paixao L, Oliva JT, Goparaju B, Carvalho DZ, van Leeuwen KG, et al. Brain age from the electroencephalogram of sleep. *Neurobiology of Aging*. 2019;74:112–120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.016>.
43. Proshkina EN, Solovyov IA, Shaposhnikov MV, Moskalev AA. Key molecular mechanisms of aging, biomarkers and potential interventions. *Molecular Biology*. 2020;54(6):883–921. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S0026898420060099>.
44. Batsevich VA, Stepanova AV, Kalyuzhny EA. Comparison of the results of using chronological and skeletal (biological) ages as grouping factors in interpopulation morphological studies of children and adolescents. *Moscow University Anthropology Bulletin*. 2022;(3):5–16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2022.3.005-016>.
45. Kusters CJ, Klopach ET, Crimmins EM, Seeman TE, Cole S, Carroll JE. Short sleep and insomnia are associated with accelerated epigenetic age. *Innovation in Aging*. 2022;6(S1):363. DOI: <https://doi.org/10.1093/geroni/igac059.1436>.
46. Fedorova MA. Sirtuins-proteins of longevity. In: *Models of innovative solutions to increase the competitiveness of domestic science*. Sterlitamak: Agentstvo mezhdunarodnyh issledovanij; 2022. P. 75–79. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ekrdgx>.
47. Savitsky DV, Linkova NS, Kozhevnikova EO, Kozlov KL, Paltseva EM, Kvetnaya TV. Sirtuins and chemokines-markers of replicative and induced aging of human endothelial cells. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(5–2):12–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-2.2>.
48. Lee SH, Lee JH, Lee HY, Min KJ. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. *BMB Reports*. 2019;52(1):24–34. DOI: <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.1.290>.
49. Kravchenko KP, Medvedev DS, Morozkina SN, Trotsyuk DV, Gurko GI, Rozhdestvenskaya OA. Diagnostic markers of premature aging (on a clinical model of dilated cardiomyopathy). *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2023;(1):189–204. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-1-189-204>.
50. Osum M, Serakinci N. Impact of circadian disruption on health; SIRT1 and Telomeres. *DNA Repair*. 2020;96:102993. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102993>.
51. Malicki M, Karuga FF, Szmyd B, Sochal M, Gabryelska A. Obstructive sleep apnea, circadian clock disruption, and metabolic consequences. *Metabolites*. 2022;13(1):60. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo13010060>.
52. Lee JW, Ko J, Ju C, Eltzschig HK. Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets. *Experimental & Molecular Medicine*. 2019;51:1–13. DOI: <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0235-1>.
53. Gabryelska A, Sochal M, Turkiewicz S, Białasiewicz P. Relationship between HIF-1 and circadian clock proteins in obstructive sleep apnea patients — preliminary study. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1599. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9051599>.
54. Wang RH, Zhao T, Cui K, Hu G, Chen Q, Chen W, et al. Negative reciprocal regulation between Sirt1 and Per2 modulates the circadian clock and aging. *Scientific Reports*. 2016;6:28633. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep28633>.
55. Chen WJ, Liaw SF, Lin CC, Chiu CH, Lin MW, Chang FT. Effect of nasal CPAP on SIRT1 and endothelial function in obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*. 2015;193:1037–1045. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9790-y>.
56. Lin CC, Wang HY, Liaw SF, Chiu CH, Lin MW. Effect of oral appliance on circulating leukocyte telomere length and SIRT1 in obstructive sleep apnea. *Clinical Oral Investigations*. 2019;23(3):1397–1405. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2560-5>.

57. Zhu J, Chen C, Li Z, Liu X, He J, Zhao Z, et al. Overexpression of Sirt6 ameliorates sleep deprivation induced-cognitive impairment by modulating glutamatergic neuron function. *Neural Regeneration Research*. 2023;18(11):2449–2458. DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.371370>.
58. Lagunas-Rangel FA. G protein-coupled receptors that influence lifespan of human and animal models. *Biogerontology*. 2022;23:1–19. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10522-021-09945-8>.
59. Donlon TA, Morris BJ, Chen R, Masaki KH, Allsopp RC, Willcox DC, et al. Analysis of polymorphisms in 59 potential candidate genes for association with human longevity. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2018;73(1):1459–1464. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glx247>.
60. Lagunas-Rangel FA. SIRT7 in the aging process. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2022;79(6):297. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04342-x>.
61. Castro-Grattoni AL, Suarez-Giron M, Benitez I, Tecchia L, Torres M, Almendros I, et al. The effect of chronic intermittent hypoxia in cardiovascular gene expression is modulated by age in a mice model of sleep apnea. *Sleep*. 2021;44(6):zsaa293. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa293>.
62. Kvetnoy IM, Paltsev MA. Melatonin: Extrapineal localization, role in the mechanisms of aging. In: Firsov ML (ed.). *Collection of abstracts of the XXIV Congress of the Pavlov Physiological Society*. Saint Petersburg: VVM Publishing House; 2023. P. 497. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/bngawy>.
63. Shilova AV, Ananyeva NI, Safonova NY, Lukina LV. Melatonin in the regulation of human life and its role in the development of pathology. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2023;57(2): 20–29. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/krbnak>.
64. Diss LB, Robinson SD, Wu Y, Fidalgo S, Yeoman MS, Patel BA. Age-related changes in melatonin release in the murine distal colon. *ACS Chemical Neuroscience*. 2013;4(5):879–887. DOI: <https://doi.org/10.1021/cn4000617>.
65. Hinojosa-Godinez A, Jave-Suarez LF, Flores-Soto M, Gálvez-Contreras AY, Luquín S, Oregon-Romero E, et al. Melatonin modifies SOX2+ cell proliferation in dentate gyrus and modulates SIRT1 and MECP2 in long-term sleep deprivation. *Neural Regeneration Research*. 2019;14(10):1787–1795. DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.257537>.
66. Carroll JE, Prather AA. Sleep and biological aging: A short review. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2021;18:159–164. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2021.03.021>.
67. Iloabuchi C, Innes KE, Sambamoorthi U. Association of sleep quality with telomere length, a marker of cellular aging: A retrospective cohort study of older adults in the United States. *Sleep Health*. 2020;6(4): 513–521. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2019.12.003>.
68. Madaeva IM, Kurashova NA, Ukhinov EB, Berdina ON, Semenova NV, Madaev VV, et al. Changes in the telomeres length in patients with obstructive sleep apnea after continuous positive airway pressure therapy: A pilot study. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(5–2):52–57. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205252>.
69. Barragán R, Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, Coltell O, St-Onge M-P, et al. Effect of physical activity, smoking, and sleep on telomere length: A systematic review of observational and intervention studies. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;11(1):76. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11010076>.
70. James S, McLanahan S, Brooks-Gunn J, Mitchell C, Schnepfer L, Wagner B, et al. Sleep duration and telomere length in children. *The Journal of Pediatrics*. 2017;187:247–252.E1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.014>.
71. Carskadon MA, Chappell KR, Barker DH, Hart AC, Dwyer K, Gredvig-Ardito C, et al. A pilot prospective study of sleep patterns and DNA methylation-characterized epigenetic aging in young adults. *BMC Research Notes*. 2019;12(1):583. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4633-1>.
72. Larsen M, He F, Kawasawa YI, Berg A, Vgontzas AN, Liao D, et al. Objective and subjective measures of sleep initiation are differentially associated with DNA methylation in adolescents. *Clinical Epigenetics*. 2023;15(1):136. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01553-2>.
73. Belsky DW, Caspi A, Corcoran DL, Sugden K, Poulton R, Arseneault L, et al. DunedinPACE, a DNA methylation biomarker of the pace of aging. *eLife*. 2022;11:e73420. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.73420>.
74. Baril AA, Beiser AS, Mysliwiec V, Sanchez E, DeCarli CS, Redline S, et al. Slow-wave sleep and MRI markers of brain aging in a community-based sample. *Neurology*. 2021;96(10):e1462–e1469. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011377>.
75. Ramduny J, Bastiani M, Huedepohl R, Sotiropoulos SN, Chechlacz M. The association between inadequate sleep and accelerated brain ageing. *Neurobiology of Aging*. 2022;114:1–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.02.005>.
76. González KA, Tarraf W, Stickel AM, Kaur S, Agudelo C, Redline S, et al. Sleep duration and brain MRI measures: Results from the SOL-INCA MRI study. *Alzheimer's & Dementia*. 2024;20(1):641–651. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.13451>.

Информация об авторах

Анна Вадимовна Городничева  — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: agorodnicheva99@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-4388>

Ольга Петровна Ковтун — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, ректор, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: kovtun@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Татьяна Олеговна Бродовская — доктор медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: to@brodovskaya.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2847-4422>

Information about the authors

Anna V. Gorodnicheva  — Postgraduate Student of the Department of Neurology and Neurosurgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: agorodnicheva99@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-4388>

Olga P. Kovtun — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Rector, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kovtun@usma.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Tatiana O. Brodovskaya — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Acting Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: to@brodovskaya.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2847-4422>

Рукопись получена: 8 апреля 2024. Одобрена после рецензирования: 14 мая 2024. Принята к публикации: 27 мая 2024.

Received: 8 April 2024. Revised: 14 May 2024. Accepted: 27 May 2024.