

Повреждение головного мозга при нарушениях дыхания во сне: роль глии

© И.А. ФИЛЬЧЕНКО¹, Л.С. КОРОСТОВЦЕВА², М.В. БОЧКАРЕВ², Ю.В. СВИРЯЕВ^{1, 2}

¹ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Нарушения дыхания во сне (НДС) занимают одну из лидирующих позиций в структуре нарушений сна и сопровождаются повреждением вещества головного мозга. В данном обзоре на основании анализа результатов экспериментальных исследований рассмотрена роль астроцитарной, микроцитарной и олигодендроглиальной глии как основных медиаторов повреждения вещества головного мозга при НДС на клеточном уровне. В частности, обозначена роль молекул, экспрессирующихся глиальными клетками, через которые реализуются окислительное повреждение (НАДФ-оксидаза), воспаление (гипоксия-индуцибельный фактор-1, индуцибельная синтетаза оксида азота, про- и противовоспалительные цитокины) и симпатическая гиперактивация.

Ключевые слова: нарушения дыхания во сне, апноэ во сне, глия, нейропластичность, повреждение головного мозга, когнитивные функции.

Информация об авторах

Фильченко И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9486-1017>

Коростовцева Л.С. — <https://orcid.org/0000-0001-7585-6012>

Бочкарев М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7408-9613>

Свирияев Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3170-0451>

Автор, ответственный за переписку: Коростовцева Л.С. — e-mail: lyudmila_korosto@mail.ru

Как цитировать:

Фильченко И.А., Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В., Свирияев Ю.В. Повреждение головного мозга при нарушениях дыхания во сне: роль глии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):15–22. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201115>

Brain damage in sleep-disordered breathing: the role of glia

© I.A. FILCHENKO¹, L.S. KOROSTOVTSOVA², M.V. BOCHKAREV², YU.V. SVIRYAEV^{1, 2}

¹Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of RAS, Moscow, Russia;

²Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Abstract

Sleep-disordered breathing (SDB) is one of the most prevalent sleep-wake disorders and is associated with brain damage. In this review, we describe the role of astroglia, microglia and oligodendroglia as the main cellular mediators of brain damage in SDB based on the results of experimental studies. Specifically, we describe the role of the molecules that are expressed by glia and mediate oxidative stress (NADPH-oxidase), inflammation (hypoxia-inducible factor-1, inducible nitric oxide synthase, pro- and anti-inflammatory cytokines) and sympathetic hyperactivation (ATP, lactate).

Keywords: sleep-disordered breathing, sleep apnea, glia, astroglia, microglia, neuroplasticity, brain damage, cognitive functions.

Information about the authors:

Filchenko I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9486-1017>

Korostovtseva L.S. — <https://orcid.org/0000-0001-7585-6012>

Bochkarev M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7408-9613>

Sviryaev Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3170-0451>

Corresponding author: Korostovtseva L.S. — e-mail: lyudmila_korosto@mail.ru

To cite this article:

Filchenko IA, Korostovtseva LS, Bochkarev MV, Sviryaev YuV. Brain damage in sleep-disordered breathing: the role of glia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):15–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201115>

Нарушения дыхания во сне (НДС) являются одними из самых распространенных нарушений сна с общей распространенностью оцениваемой в 936 млн чел ($\approx 1/7$ мирового населения) [1]. НДС сопровождаются нарушением работы систем органов, приводя к развитию метаболических нарушений, включая артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, нарушение толерантности к глюкозе, инфаркт миокарда и инсульт [2]. Более того, НДС сопровождаются повреждением головного мозга, которое может способствовать развитию когнитивной дисфункции и нейродегенеративных заболеваний [3]. Хотя современные представления о патофизиологических последствиях НДС включают целый спектр процессов (интермиттирующая гипоксемия-гиперкапния, нарушения структуры сна, гемодинамические изменения, нарушение синаптической пластичности и прочее) [4], точные механизмы развития повреждения головного мозга до конца не понятны.

Мы предполагаем, что некоторые типы глиоцитов (астроциты, микроглиоциты, олигодендроциты и NG2-глия) играют важную роль в реализации повреждения головного мозга при НДС. Таким образом, цель данного обзора состоит в описании роли глии в патогенезе повреждения вещества головного мозга при НДС. Для достижения указанной цели мы изучили результаты оригинальных экспериментальных исследований, свидетельствующих о вкладе глии в координацию метаболизма нервных и сосудистых клеток при НДС и представленных в базах данных Scopus, Pubmed, Google Scholar, РИНЦ. По результатам анализа данных исследований, мы рассмотрели роль глии в патогенезе указанных нарушений.

Общие представления о функции глии

Глиальная ткань составляет значимую часть нервной системы. В периферической нервной системе глиа представлена шванновскими клетками и спутниковой глией, тогда как в ЦНС глиа представлена микроглией, астроцитарной олигодендроцитарной и NG2-глией, которые являются основным предметом данного обзора, а также эпендимной глией [5].

Изначальное понимание роли глии в ЦНС включало лишь структурную функцию, а именно поддержку или «склеивание» нейронов [5]. В настоящее время известно, что глиа принимает участие в различных гомеостатических процессах и в восстановлении после повреждения головного мозга. Глиоциты взаимодействуют с нейронами и между собой посредством физического контакта и за счет выделения сигнальных молекул, формируя глиальную сеть. Описана роль глии в патогенезе ишемического инсульта, травматического повреждения головного мозга, нейродегенеративных заболеваний [6].

Глиоциты играют различные роли в норме и при патологических состояниях (**рис. 1 на цв. вклейке**). Ниже мы рассмотрим физиологическую роль глии.

Астроглия представляет собой самый распространенный тип глии в ЦНС [5]. Функции астроцитов относительно хорошо изучены и включают образование ГЭБ, контроль водного и ионного баланса, формирование и поддержание целостности нейрональных синапсов и аксонов [5]. В патологических условиях астроциты принимают участие в регуляции воспалительного ответа и клеточной гибели [5].

Микроглия представляет собой основные иммунные клетки нервной системы, взаимодействующие с нейронами, астроцитами и олигодендроцитами [7]. Микроглия

является крайне чувствительной к изменениям окружающей среды и принимает активное участие как в индукции, так и в разрешении воспаления, что подчеркивает ее двойственную роль при повреждении головного мозга [8]. Следует отметить, что микроглия может играть защитную роль при повреждении ГЭБ за счет миграции в участки повреждения и закрытия указанных дефектов, предотвращая нежелательный транспорт веществ в паренхиму головного мозга [8]. Кроме того, микроглия принимает участие в регуляции спрутинга во время развития ЦНС и в регуляции синаптической пластичности [5].

Олигодендроглия представлена миелин-продуцирующими клетками, которые окружают аксоны, обеспечивая быструю передачу сигнала и трофическую поддержку [5]. Олигодендроциты могут также принимать участие в поддержании гомеостаза нервной системы благодаря взаимодействию с астроцитами и микроглиоцитами [5]. Однако наличие немиелинизирующих олигодендроцитов в участках головного мозга, богатых миелином (серое вещество коры головного мозга) указывает на наличие дополнительных функций олигодендроцитов, которые могут быть уточнены в проспективных исследованиях [9].

NG2-глия — тип глии, экспрессирующий нейрон-глиальный антиген-хондроитинсульфатный протеогликан NG2 [10]. NG2-глия была впервые описана как предшественник олигодендроцитов, однако в настоящее время известны характерные особенности NG2-глии, которые позволяют рассматривать ее как отдельный тип глиоцитов [10]. NG2-глиоцит может считаться мультипотентной стволовой клеткой благодаря своей способности к пролиферации на протяжении всей жизни организма [10]. NG2-глия способна трансформироваться в олигодендроциты в зрелой ЦНС и во время развития ЦНС, участвуя в миелинизации аксонов, однако также имеются данные о способности NG2-глии трансформироваться в астроциты и нейроны во время эмбрионального развития [11]. Пролиферация и дифференцировка NG2-глии наблюдаются при различных патологических состояниях, включая травматическое и ишемическое повреждение головного мозга [12]. NG2-глия формирует физические контакты с дендритами нейронов, сомой, перехватами Ранвье, синапсами и немиелинизированными аксонами [13]. Будучи функционально связанной с астроцитами и микроглией и опосредуя нейронные взаимодействия, NG2-глия также регулирует выживание нейронов в зрелой ЦНС [10].

Эпендимные клетки выстилают желудочки головного мозга и в специализированной структуре — ворсинчатом сплетении — формируют секреторный эпителий, вырабатывающий цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) [14]. Эпендимные клетки имеют довольно ограниченный ответ на повреждение. В частности, при неуточненном повреждении эпендимы (например, вторичное повреждение при вирусной инфекции) астроциты могут вызывать реакцию эпендимы («эпендимальная грануляция» или гранулярный эпендимит), значение которой недостаточно изучено [14]. При ишемическом инсульте эпендимоциты могут делиться и трансформироваться в радиальные глиальные клетки, которые могут функционировать как нейрональные клетки-предшественники, обеспечивающие нейрогенез и миграцию нейробластов к зоне пенумбры [15]. Ввиду того, что в литературе имеются ограниченные сведения о функциях эпендимоцитов при повреждении нервной системы, они не будут далее рассмотрены в данном обзоре.

Патогенез повреждения головного мозга при НДС

Повреждение нервной ткани при НДС может иметь мультифакториальную природу, обусловленную сложным патогенезом данного заболевания (рис. 2 на цв. вклейке). Эпизоды апноэ при НДС приводят к интермиттирующей гипоксии и гипоксемии, которые запускают первичную активацию глии преимущественно за счет оксидативного стресса и воспаления. В дальнейшем активированная глия может приводить к усилению описанных патофизиологических процессов за счет активации симпатических влияний с последующей фрагментацией сна и за счет синтеза сигнальных молекул, ведущих ко вторичной активации глии. Кроме того, НДС часто сопровождается заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом и метаболическим синдромом, которые ассоциированы с изменением метаболизма глии и могут усугублять повреждение головного мозга. С другой стороны, активация глии имеет большое значение для защиты вещества головного мозга от повреждения, так как приводит к удалению клеточных продуктов разложения и патогенов, ограничивает воспаление и контролирует пролиферацию. Тем не менее избыточная или хроническая активация глии может вызывать гибель нейронов за счет выделения цитотоксических медиаторов.

Коллапс дыхательных путей при обструктивном апноэ во сне (ОАС) или снижение чувствительности дыхательного центра к гипоксии при центральном апноэ во сне (ЦАС) вызывают повторные эпизоды апноэ, ведущие к интермиттирующей гипоксии [16]. Были описаны защитные свойства кратковременной интермиттирующей гипоксии по отношению к веществу головного мозга при различных состояниях, в том числе на экспериментальных моделях оксидативного стресса, болезни Альцгеймера, токсическом повреждении головного мозга, что соответствует понятию краткосрочного ишемического кондиционирования [17]. Однако хроническая интермиттирующая гипоксия оказывает негативное влияние на вещество головного мозга.

Хроническая интермиттирующая гипоксия является ключевым звеном патогенеза последствий НДС, сопровождающаяся развитием хронической интермиттирующей гипоксемии и гиперкапнии. В совокупности указанные факторы приводят к манифестации «патогенетической триады» при НДС, включающей тесно взаимосвязанные оксидативный стресс, активацию воспалительного ответа и симпатическую активацию.

Данное предположение подтверждается клиническими наблюдениями изменений концентраций маркеров оксидативного стресса (уровень витамина Е, супероксиддисмутазы, глутатиона), воспаления (уровень С-реактивного белка, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, фибриногена, селектинов) и симпатической активации (уровень кортизола, артериальная гипертензия, превалирование высокочастотного компонента вариабельности сердечного ритма) у пациентов с НДС [18–21]. Некоторые из этих маркеров (супероксиддисмутазы, С-реактивный белок, TNF- α , IL-17, IL-23) ассоциированы с проявлениями когнитивной дисфункции при НДС [18, 22].

Симпатическая активация тесно взаимосвязана с фрагментацией сна, в то время как изменение структуры сна также может индуцировать повреждение головного мозга за счет негативного влияния на метаболизм нервной ткани и усугублять патофизиологические процессы при НДС [23]. Депривация сна снижает физиологический ответ на повреждение, так как во время сна происходит элимина-

ция токсических веществ, вырабатываемых во время бодрствования, и осуществляется Валлеровская дегенерация, необходимая для восстановления нервной ткани, синаптическая пластичности и нейронального гомеостаза [24]. Сравнив когнитивные нарушения при ОАС с таковыми при хронической обструктивной болезни легких, инсомнии и депривации сна, М. Olaithe и соавт. [25] высказали предположение о роли именно сочетания гипоксии/гиперкапнии и депривации сна в возникновении практически всех когнитивных нарушений у пациентов с ОАС за исключением нарушений зрительно-пространственной памяти, которые являлись специфичными для данной группы.

Оксидативный стресс может приводить к повреждению головного мозга напрямую, однако воспаление и симпатическая активация могут приводить к повреждению головного мозга опосредованно за счет активации глии [26]. Под активацией глии подразумевают измененное состояние глиоцитов, обусловленное воздействием различных сигнальных молекул (например, активных форм кислорода). Данное состояние характеризуется изменением морфологии глиоцитов и увеличением их функциональной активности по сравнению с состоянием в физиологических условиях. Например, покоящаяся микроглия характеризуется относительно небольшой сомой и тонкими отростками, однако активированная микроглия характеризуется утолщением и гипертрофией сомы, увеличением экспрессии поверхностных антигенов, включая CD45, CD68 и МНС II и цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-6, iNOS, MMP9, MMP3, IL-10, TGF- β) [27].

В целом активация глии может иметь значение для защиты организма, так как приводит к удалению клеточных продуктов разложения и патогенов, ограничивает воспаление и контролирует пролиферацию, однако избыточная или хроническая активация глии может вызывать гибель нейронов за счет выделения цитотоксических медиаторов, включая оксид азота и глутамат, приводя к апоптозу нервных клеток, их дегенерации и демиелинизации [27, 28].

Экспериментальные исследования с использованием модели интермиттирующей гипоксии свидетельствуют об активации глии при данном состоянии [29]. Более того, хроническая интермиттирующая гипоксия может приводить к устойчивой активации глии вследствие воздействия на эпигенетическом уровне, включая индукцию синтеза мРНК, модификацию гистонов и метилирование ДНК, что было продемонстрировано на примере микроглии [26, 30].

Данная патогенетическая модель согласуется с наблюдениями S. Yadav и соавт. [31], которые, используя протонную МР-спектроскопию, описали накопление метаболитов в ткани передней островной коры у пациентов с ОАС по сравнению с контрольной группой. Авторы установили, что у пациентов с ОАС наблюдалось билатеральное снижение N-ацетиласпартата и увеличение мио-инозитола в ткани передней островной коры левого полушария, что свидетельствует о повреждении нейронов и избыточной активации глии, которые могут вносить вклад в повреждение головного мозга при ОАС [31].

Кроме того, НДС сопровождаются заболеваниями и состояниями, которые могут быть ассоциированы с повреждением головного мозга за счет нарушения перфузии и метаболизма нервной ткани, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение, сердечную недостаточность, эндотелиальную дисфункцию [2]. Повреждение

тканей головного мозга при данных заболеваниях и состояниях имеет огромное клиническое значение и относительно хорошо описано.

Ниже мы рассмотрим участие глии в различных патофизиологических процессах, происходящих при НДС (см. рис. 1, В, на цв. вклейке).

Оксидативный стресс

Важным компонентом оксидативного повреждения при НДС является НАДФ-оксидаза — фермент, экспрессирующийся преимущественно микроглией и принимающий участие в образовании АФК, в частности супероксида [32]. Экспериментальные исследования свидетельствуют о повышенной экспрессии НАДФ-оксидазы в тканях головного мозга при НДС [33].

Активация НАДФ-оксидазы при интермиттирующей гипоксии за счет белка СНОР [34], экспрессирующегося в микроглии и астроцитах [35], вызывает продукцию АФК, к которым относятся гидроксильный радикал, супероксид, синглетный кислород и перекись водорода [36]. АФК являются высокореактивными, но короткоживущими молекулами и играют важную роль в реализации физиологических (усиление возбуждающих постсинаптических потенциалов, ингибирование выделения дофамина) и патологических (оксидативный стресс) процессов [32]. Низкие уровни оксидативного стресса активируют сигнальные пути клеточного выживания UPR и Nrf2, тогда как высокие уровни оксидативного стресса приводят к некрозу нейронов и активируют нейрональный апоптоз за счет воздействия на эндоплазматический ретикулум, митохондрии и сигнальный каскад рецептора смерти [37].

На экспериментальной модели интермиттирующей гипоксии G. Zhan и соавт. [33] установили, что делеция гена НАДФН-оксидазы и фармакологическое ингибирование НАДФН-оксидазы приводят к снижению оксидативного стресса за счет снижения интенсивности карбоксилирования и перекисного окисления липидов, воспалительного ответа вследствие ингибирования индуцибельной синтетазы оксида азота (NO), а также проявлений избыточной дневной сонливости. Результаты данного исследования согласуются с работой D. Naig и соавт. [38], в которой у мышей, нокаутных по гену НАДФ-оксидазы (*gp91phox^{-/-}*), отмечался более низкий уровень оксидативного стресса и когнитивный дефицит при интермиттирующей гипоксии в течение 14 дней по сравнению с мышами дикого типа.

АФК, образующиеся при индукции НАДФ-оксидазы, являются сигнальными молекулами и приводят к продолжительной активации глии, воздействуя преимущественно на микроглию [39]. В пользу роли активированной микроглии в реализации гибели нейронов при повторном воздействии повреждающих факторов (в роли которых может выступать и интермиттирующая гипоксия) могут служить результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о дегенерации дофаминергических нейронов при одновременной индукции НАДФ-оксидазы, продукции АФК и активации глии на фоне системного воздействия липополисахарида [40, 41].

Активация глии имеет большое значение в патогенезе воспаления.

Воспаление

Одной из основных молекул, опосредующих воспаление при интермиттирующей гипоксии, является транскрип-

ционный HIF-1 [42]. HIF-1 состоит из субъединиц HIF-1 α и HIF-1 β и преимущественно участвует в адаптации к гипоксии за счет регуляции генов гликолиза, эритропоэза, ангиогенеза и клеточной пролиферации [42]. При умеренной ишемии нервной ткани отмечается двухфазное возрастание экспрессии HIF-1 α : быстрое и кратковременное — в нейронах (1–3 дня) с последующим медленным и стабильным увеличением экспрессии HIF-1 α в астроцитах (через 3–14 дней после ишемии) [43]. При интермиттирующей гипоксии наблюдается постоянная экспрессия HIF-1 α в астроцитах за счет постоянной выработки АФК и индукции НАДФ-оксидазы [44]. В экспериментальных исследованиях на модели интермиттирующей гипоксии *in vitro* было показано увеличение системной экспрессии HIF-1 α , в том числе в нервной ткани [45, 46], тогда как на моделях *in vivo* были показаны HIF-1 α -опосредованные нарушения синаптической пластичности и пространственной памяти при интермиттирующей гипоксии [47].

HIF-1 опосредует экспрессию белка TIM-3 в микроглии и астроцитах при гипоксии и стимулирует миграцию нейтрофилов [48]. При этом блокировка TIM-3 и HIF-1 снижает клеточную гибель, формирование отека и нейтрофильную инфильтрацию и улучшает функциональный исход при ишемическом повреждении головного мозга *in vivo* [48]. Кроме того, HIF-1 может принимать участие в реперфузионном повреждении за счет индукции проапоптотических сигнальных молекул и цитокинов Nix, BNip3, и IL-20, которые вызывают дисфункцию митохондрий, приводящую к клеточной гибели [49].

Другой молекулой, принимающей участие в воспалительном ответе при интермиттирующей гипоксии, является NO — важный медиатор воспаления, регулирующий функциональную активность, рост, пролиферацию и гибель многих иммунных и воспалительных клеток, включая макрофаги, Т-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки, тучные клетки, нейтрофилы и натуральные киллеры [50]. При ишемии головного мозга NO вызывает гибель нейронов по механизму эксайтотоксичности за счет нарушения митохондриального дыхания и мобилизации кальция из эндоплазматического ретикулума, что приводит к высвобождению глутамата из везикул астроцитов [51]. Повышение концентрации NO при ишемии играет важную роль не только в реализации клеточной гибели, но и в повреждении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [36], что может приводить к вазогенному отеку и вторичному повреждению головного мозга.

В выработке NO участвуют синтетазы оксида азота, которые играют различные роли при ишемическом повреждении. Согласно классической модели ишемического повреждения, кратковременное нарушение перфузии тканей приводит к увеличению активности эндотелиальной синтетазы NO (eNOS), которая опосредует выработку значительного количества NO и защищает сосудистую стенку [36]. К механизмам защиты сосудистой стенки за счет выработки NO eNOS относят увеличение перфузии и вазорелаксации, снижение формирования тромбов, активации глутаматных рецепторов, воспаления и оксидативного стресса [36]. В дальнейшем энергетический дефицит приводит к накоплению глутамата и активирует кальциевые каналы, которые приводят к образованию NO посредством активации нейрональной синтетазы NO (nNOS) [36]. Экспрессия индуцибельной синтетазы NO (iNOS) в тканях головного мозга является ограниченной в физиологических услови-

ях, однако возрастает в астроцитах и микроглии при воздействии провоспалительных цитокинов и патогенов (липополисахарид, эндотоксин) и во время реперфузии [36]. Индукция iNOS приводит к избыточному образованию NO. Следует отметить, что при ишемическом повреждении наблюдается стабильное повышение экспрессии iNOS, которое может продолжаться до 7 дней. Большая часть NO, избыточно образующегося за счет активации iNOS и nNOS, оказывает нейротоксичный эффект [36].

На экспериментальной модели интермиттирующей гипоксии G. Zhan и соавт. [52] показали значение активации iNOS в развитии повреждения головного мозга за счет усиления перекисного окисления липидов и активации генов воспалительных медиаторов (TNF- α , циклооксигеназа-2).

Кроме того, iNOS-опосредованная гибель нейронов при интермиттирующей гипоксии может реализовываться за счет пероксинитрита, который образуется при взаимодействии оксида азота с супероксидом в условиях высокого уровня NO при низком уровне кислорода [51]. Пероксинитрит является более токсичным для нейронов по сравнению с NO или супероксидом [51]. На экспериментальной модели интермиттирующей гипоксии P. Mander и G. Brown [53] показали, что активация iNOS в астроцитах или НАДФ-оксидазы в клетках микроглии является относительно доброкачественной, тогда как одновременная активация iNOS и НАДФ-оксидазы приводит к гибели нейронов за счет выделения пероксинитрита.

Интермиттирующая гипоксия может приводить к высвобождению сигнальных молекул, воздействующих на Toll-подобные рецепторы микроглии, преимущественно 2, 4 и 9-го типов [54], которые в свою очередь приводят к активации воспалительного ответа микроглии [26]. При ишемии головного мозга Toll-рецептор-опосредованная активация микроглии приводит к снижению проницаемости ГЭБ и выделению IL-17, который в свою очередь может активировать цитотоксичные Т-клетки и вызывать гибель нейронов [55].

Симпатическая гиперактивация

Симпатическая гиперактивация характерна для НДС [20]. Считается, что именно глиоциты регулируют активность симпатической нервной системы при гипоксии за счет влияния на центры вегетативной регуляции, расположенные в ростральных вентролатеральных отделах продолговатого мозга [56]. Чувствительность данных нейронов к снижению концентрации кислорода является прямой и опосредована выделением АТФ, лактата и провоспалительных цитокинов астроцитами и микроглией, которое наблюдается в условиях гипоксии [56]. Описанный механизм глиа-опосредованной симпатической активации также был продемонстрирован на моделях артериальной гипертензии [56].

Демиелинизация

При НДС имеют место структурные нарушения белого вещества, что было подтверждено различными клиническими исследованиями [57–59].

Результаты клинических исследований согласуются с экспериментальными данными J. Cai и соавт. [60] о демиелинизации мозолистого тела, полосатого тела, свода и мозжечка у новорожденных мышей, подвергнутых интермиттирующей гипоксии. Авторы предполагают, что задержка созревания олигодендроцитов, сопровождающаяся

снижением экспрессии белков миелина MBP, PLP, MAG и CNPase, является ключевой в развитии демиелинизации при интермиттирующей гипоксии [60]. Кроме того, авторы наблюдали незрелость аксонов и синапсов в мозге мышей, подвергшихся периодической гипоксии, что было показано за счет регистрации снижения экспрессии нейрофиламентов, наличия аномальных компонентов β -тубулина и изоформ MAP2 и подавления фосфорилирования синапсина I, синаптофизина и Gap-43 [60]. Z. Niatsetskaia и соавт. [61] также описали роль циклофилин-D-зависимой утечки протонов в митохондриях в задержке созревания олигодендроцитов и развитии повреждения белого вещества у новорожденных мышей, подвергнутых интермиттирующей гипоксии.

Несмотря на то что интермиттирующая гипоксия может играть важную роль в развитии указанных нарушений, воздействуя на олигодендроциты, считается, что именно депривация сна вносит основной вклад в повреждение олигодендроцитов, NG2-глии и демиелинизацию [62]. В данном патологическом процессе могут принимать участие активированные при депривации сна микроглиоциты и астроциты за счет выделения провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, и TNF- α , которые негативно влияют на пролиферацию прогениторных клеток олигодендроцитов (NG2-глии) и могут ограничивать миелинизацию *de novo* [63]. Более того, активированная микроглия может являться источником АФК, которые могут напрямую повреждать NG2-глию и сами олигодендроциты, ограничивая миелинизацию [63].

Клеточная пролиферация и синаптическая пластичность

Клеточная пролиферация является важным компонентом ответа на повреждение. При фокальном ишемическом повреждении головного мозга фаза репарации и клеточной пролиферации, сопровождающаяся ограничением некротизированного участка ткани за счет формирования глиального рубца и новых глиальных и сосудистых единиц, наступает через 24–48 ч после повреждения [64].

Подобные закономерности также наблюдаются при глобальной ишемии головного мозга на фоне интермиттирующей гипоксии. M. Khuu и соавт. [65] изучили влияние 30-дневной интермиттирующей гипоксии на нейрогенез в рамках экспериментального исследования. Интермиттирующая гипоксия увеличила количество пролиферирующих Sox2+ нейрональных прогениторных клеток в субгранулярной зоне, однако снизила количество нейронов, экспрессирующих даблкортин, что свидетельствовало об увеличении количества радиальной глии в субгранулярной зоне и снижении количества взрослых нейронов в зубчатой извилине [65].

Глия также принимает участие в реализации механизмов адаптации к гипоксии, способствуя снижению повреждения тканей и лучшей их репарации. Используя данные ультраструктурной микроскопии, A. Paltsun и соавт. [66] показали, что при интермиттирующей гипобарической гипоксии олигодендроциты сливаются с нейронами коры головного мозга, образуя двухъядерные нейроны, что может рассматриваться в качестве адаптивного механизма повышения функциональных ресурсов этих двухъядерных нейронов.

Кроме того, увеличение экспрессии эритропоэтина в нейронах и астроцитах, продемонстрированное на экспериментальной модели интермиттирующей гипоксии,

может считаться альтернативным механизмом адаптации за счет привлечения новых эритроцитов в ткани головного мозга [67].

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) является фактором, ассоциированным с нейропластичностью за счет участия в нейрональном спрутинге, и принимает участие в восстановлении тканей головного мозга после повреждения [68]. В физиологических условиях BDNF экспрессируется нейронами, однако в условиях гипоксического повреждения данный фактор может экспрессироваться и активированными астроцитами, олигодендроцитами и микроглией [68]. Тем не менее, по данным клинического исследования К. Flores и соавт. [69], более высокая экспрессия BDNF у пациентов с ОАС по сравнению с контролем не была способна предотвратить более выраженный когнитивный дефицит в указанной группе.

Заключение

Таким образом, повреждение головного мозга при НДС характеризуется сложным патогенезом, определяемым как непосредственным влиянием НДС, так и сопутствующими

состояниями. Полученные к настоящему времени данные экспериментальных исследований свидетельствуют о значимой роли глии в развитии повреждения головного мозга при НДС. Чрезмерная и длительно поддерживаемая активация глии, наблюдаемая при хронически существующей интермиттирующей гипоксии, сопровождается повреждением и гибелью нервных клеток вследствие выделения цитотоксических факторов. Активированные компоненты микроглии и астроциты могут способствовать усилению оксидативного стресса, индуцировать воспалительный ответ и усугублять гиперактивацию симпатической нервной системы за счет влияния на центры вегетативной регуляции продолговатого мозга. Более того, они оказывают тормозящее воздействие на олигодендроциты и NG2-глию, что может приводить к нарушению процессов миелинизации и репарации нервной ткани.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-115-50512.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Benjafield AV, Eastwood PR, Heinzer R, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2020;7(8):687-698. Estimation. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
- Lévy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J.* 2009;34(1):243-260. <https://doi.org/10.1183/09031936.00166808>
- Liguori C, Maestri M, Spanetta M, et al. Sleep-disordered breathing and the risk of Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev.* 2021;55:101375. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101375>
- Lajoie AC, Lafontaine A-L, Kimoff RJ, Kaminska M. Obstructive Sleep Apnea in Neurodegenerative Disorders: Current Evidence in Support of Benefit from Sleep Apnea Treatment. *J Clin Med.* 2020;9(2):297. <https://doi.org/10.3390/jcm9020297>
- Jäkel S, Dimou L. Glial cells and their function in the adult brain: A journey through the history of their ablation. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:1-17. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00024>
- Takeuchi H. Roles of glial cells in neuroinflammation and neurodegeneration. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2013;4:2-16. <https://doi.org/10.1111/cen3.12059>
- Szepesi Z, Manouchehrian O, Bachiller S, Deierborg T. Bidirectional Microglia — Neuron Communication in Health and Disease. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:1-26. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00323>
- Erickson MA, Banks WA. Neuroimmune axes of the blood-brain barriers and blood-brain interfaces: Bases for physiological regulation, disease states, and pharmacological interventions. *Pharmacol Rev.* 2018;70(2):278-314. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014647>
- Baumann N, Pham-Dinh D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiol Rev.* 2001;81(2):871-927. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.871>
- Jin X, Riew TR, Kim HL, Choi JH, Lee MY. Morphological characterization of NG2 glia and their association with neuroglial cells in the 3-nitropropionic acid-lesioned striatum of rat. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-17. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24385-0>
- von Bernhardi R. *Glial Cells in Health and Disease of the CNS Advances in Experimental Medicine.* 2016.
- Song FE, Huang JL, Lin SH, et al. Roles of NG2-glia in ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23(7):547-553. <https://doi.org/10.1111/cns.12690>
- Parolisi R, Boda E. NG2 Glia: Novel Roles beyond Re-/Myelination. *Neuroglia.* 2018;1(1):151-175. <https://doi.org/10.3390/neuroglia1010011>
- Magakia SD, Williams CK, Vinters H V. Glial function (and dysfunction) in the normal & ischemic brain. *Neurophar.* 2018;134(Pt B):218-255. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.009>
- Zhang RL, Zhang ZG, Wang Y, et al. Stroke induces ependymal cell transformation into radial glia in the subventricular zone of the adult rodent brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(6):1201-1212. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600430>
- Ventura E, Davis J, Byrd-williams C, et al. Hypoxia, Not the Frequency of Sleep Apnea, Induces Acute Hemodynamic Stress in Patients with Chronic Heart Failure. *Hypoxia.* 2010;54(18):1706-1712. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.016>
- Viscor G, Torrella JR, Corral L, et al. Physiological and biological responses to short-term intermittent hypobaric hypoxia exposure: From sports and mountain medicine to new biomedical applications. *Front Physiol.* 2018;9(JUL):1-20. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00814>
- Sales LV, Sales de Bruin VM, D'Almeida V, et al. Cognition and biomarkers of oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Clinics.* 2013;68(4):449-455. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(04\)03](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(04)03)
- Bouloukaki I, Mermigkis C, Tzanakis N, et al. Evaluation of Inflammatory Markers in a Large Sample of Obstructive Sleep Apnea Patients without Comorbidities. *Mediators Inflamm.* 2017;2017(4573756):1-13. <https://doi.org/10.1155/2017/4573756>
- Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, et al. Sleep apnoea and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in men and women: Effects of continuous positive airway pressure. *Eur Respir J.* 2016;47(2):531-540. <https://doi.org/10.1183/13993003.00319-2015>
- Sequeira VCC, Bandeira PM, Azevedo JCM. Heart rate variability in adults with obstructive sleep apnea: A systematic review. *Sleep Sci.* 2019;12(3):214-221. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20190082>
- Liu X, Ma Y, Ouyang R, et al. The relationship between inflammation and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):1-17. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01905-2>

23. Baud MO, Parafita J, Nguyen A, et al. Sleep fragmentation alters brain energy metabolism without modifying hippocampal electrophysiological response to novelty exposure. *J Sleep Res.* 2016;25(5):583-590. <https://doi.org/10.1111/jsr.12419>
24. Stanhope BA, Jaggard JB, Gratten M, et al. Sleep Regulates Glial Plasticity and Expression of the Engulfment Receptor Draper Following Neural Injury. *Curr Biol.* 2020;30(6):1092-1101.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.02.057>
25. Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* 2018;38:39-49. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.03.005>
26. Kiernan EA, Smith SMC, Mitchell GS, Watters JJ. Mechanisms of microglial activation in models of inflammation and hypoxia: Implications for chronic intermittent hypoxia. *J Physiol.* 2016;594(6):1563-1577. <https://doi.org/10.1113/JP271502>
27. Qin C, Zhou LQ, Ma XT, et al. Dual Functions of Microglia in Ischemic Stroke. *Neurosci Bull.* 2019;35(5):921-933. <https://doi.org/10.1007/s12264-019-00388-3>
28. Polazzi E, Contestabile A. Reciprocal interactions between microglia and neurons: From survival to neuropathology. *Rev Neurosci.* 2002;13(3):221-242. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2002.13.3.221>
29. Wang B, Li W, Jin H, et al. Curcumin attenuates chronic intermittent hypoxia-induced brain injuries by inhibiting AQP4 and p38 MAPK pathway. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;255:50-57. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.05.006>
30. Nanduri J, Semenza GL, Prabhakar NR. Epigenetic changes by DNA methylation in chronic and intermittent hypoxia. *Am J Physiol — Lung Cell Mol Physiol.* 2017;313(6):1096-1100. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00325.2017>
31. Yadav SK, Kumar R, Macey PM, et al. Insular cortex metabolite changes in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2014;37(5):951-958. <https://doi.org/10.5665/sleep.3668>
32. Panday A, Sahoo MK, Osorio D, Batra S. NADPH oxidases: An overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cell Mol Immunol.* 2015;12(1):5-23. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.89>
33. Zhan G, Serrano F, Fenik P, et al. NADPH oxidase mediates hypersomnolence and brain oxidative injury in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(7):921-929. <https://doi.org/10.1164/rccm.200504-581OC>
34. Chou YT, Zhan G, Zhu Y, et al. C/EBP homologous binding protein (CHOP) underlies neural injury in sleep apnea model. *Sleep.* 2013;36(4):481-492. <https://doi.org/10.5665/sleep.2528>
35. Nutrition UNSSC on. Advancing equity, equality and non-discrimination in food systems: Pathways to reform. *Sixth Rep World Nutr Situat Geneva.* 2015;479:132.
36. Chen XM, Chen H Sen, Xu MJ, Shen JG. Targeting reactive nitrogen species: A promising therapeutic strategy for cerebral ischemia-reperfusion injury. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(1):67-77. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.82>
37. Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta — Mol Cell Res.* 2016;1863(12):2977-2992. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.09.012>
38. Nair D, Dayyat EA, Zhang SX, Wang Y, Gozal D. Intermittent hypoxia-induced cognitive deficits are mediated by NADPH oxidase activity in a murine model of Sleep Apnea. *PLoS One.* 2011;6(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019847>
39. Haslund-Vinding J, McBean G, Jaquet V, Vilhardt F. NADPH oxidases in oxidant production by microglia: activating receptors, pharmacology and association with disease. *Br J Pharmacol.* 2017;174(12):1733-1749. <https://doi.org/10.1111/bph.13425>
40. Jaiswal. NADPH oxidase and aging drive microglial activation, oxidative stress and dopaminergic neurodegeneration following systemic LPS administration. *Glia.* 2013;61(6):855-868. <https://doi.org/10.1002/glia.22479>
41. Shahraz A, Wißfeld J, Ginolhac A, Mathews M, Sinkkonen L, Neumann H. Phagocytosis-related NADPH oxidase 2 subunit gp91phox contributes to neurodegeneration after repeated systemic challenge with lipopolysaccharides. *Glia.* 2021;69(1):137-150. <https://doi.org/10.1002/glia.23890>
42. Imtiaz HZ, Simon MC. Hypoxia-Inducible Factors as Essential Regulators of Inflammation. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010;345:105-120. https://doi.org/10.1007/82_2010_74
43. Hirayama Y, Koizumi S. Hypoxia-independent mechanisms of HIF-1 α expression in astrocytes after ischemic preconditioning. *Glia.* 2017;65(3):523-530. <https://doi.org/10.1002/glia.23109>
44. Semenza GL, Prabhakar NR. HIF-1-dependent respiratory, cardiovascular, and redox responses to chronic intermittent hypoxia. *Antioxidants Redox Signal.* 2007;9(9):1391-1396. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1691>
45. Martinez C-A, Vijayan K, Cistulli PA, Cook KM. Intermittent hypoxia simulating obstructive sleep apnoea increases HIF-1 in brain, breast and prostate cancer cells. *Journal Sleep Res.* 2019;e59_12913:30.
46. Almendros I, Martínez-García Mángel, Campos-Rodríguez F, et al. Intermittent hypoxia is associated with high hypoxia inducible factor-1 α but not high vascular endothelial growth factor cell expression in tumors of cutaneous melanoma patients. *Front Neurol.* 2018;9(APR):1-9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00272>
47. Arias-Cavieres A, Khuu MA, Nwakudu CU, et al. A hif1 α -dependent pro-oxidant state disrupts synaptic plasticity and impairs spatial memory in response to intermittent hypoxia. *eNeuro.* 2020;7(3):1-12. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0024-20.2020>
48. Koh HS, Chang CY, Jeon SB, et al. The HIF-1/glia1 TIM-3 axis controls inflammation-associated brain damage under hypoxia. *Nat Commun.* 2015;6:1-15. <https://doi.org/10.1038/ncomms7340>
49. Singh N, Sharma G, Mishra V, Raghur R. Hypoxia inducible factor-1: Its potential role in cerebral ischemia. *Cell Mol Neurobiol.* 2012;32(4):491-507. <https://doi.org/10.1007/s10571-012-9803-9>
50. Coleman JW. Nitric oxide in immunity and inflammation. *Int Immunopharmacol.* 2001;1(8):1397-1406. [https://doi.org/10.1016/S1567-5769\(01\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S1567-5769(01)00086-8)
51. Moya EA, Arias P, Varela C, Oyarce MP, Del Rio R, Iturriaga R. Intermittent Hypoxia-Induced Carotid Body Chemosensory Potentiation and Hypertension Are Critically Dependent on Peroxynitrite Formation. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:12-14. <https://doi.org/10.1155/2016/9802136>
52. Zhan G, Fenik P, Pratico D, Veasey SC. Inducible nitric oxide synthase in long-term intermittent hypoxia: Hypersomnolence and brain injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(12):1414-1420. <https://doi.org/10.1164/rccm.200411-1564OC>
53. Mander P, Brown GC. Activation of microglial NADPH oxidase is synergistic with glial iNOS expression in inducing neuronal death: A dual-key mechanism of inflammatory neurodegeneration. *J Neuroinflammation.* 2005;2:1-15. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-2-20>
54. Fiebich BL, Batista CRA, Saliba SW, et al. Role of microglia TLRs in neurodegeneration. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:1-10. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00329>
55. Anttila JE, Whitaker KW, Wires ES, et al. Role of microglia in ischemic focal stroke and recovery: focus on Toll-like receptors. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2017;79:3-14. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.07.003>
56. Marina N, Teschemacher AG, Kasparov S, Gourine A V. Glia, sympathetic activity and cardiovascular disease. *Exp Physiol.* 2016;101(5):565-576. <https://doi.org/10.1113/EP085713>
57. Chen HL, Lu CH, Lin HC, et al. White matter damage and systemic inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2015;38(3):361-370. <https://doi.org/10.5665/sleep.4490>
58. Kumar R, Pham TT, Macey PM, et al. Abnormal Myelin and Axonal Integrity in Recently Diagnosed Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep.* 2014;37(4):723-732. <https://doi.org/10.5665/sleep.3578>
59. Baril AA, Gagnon K, Descoteaux M, et al. Cerebral white matter diffusion properties and free-water with obstructive sleep apnea severity in older adults. *Hum Brain Mapp.* 2020;41(10):2686-2701. <https://doi.org/10.1002/hbm.24971>
60. Cai J, Tuong CM, Zhang Y, et al. Mouse Intermittent Hypoxia Mimicking Apnea of Prematurity: Effects on Myelinogenesis and Axonal Maturation. *J Pathol.* 2012;226(3):495-508. <https://doi.org/10.1002/path.2980>

61. Niatsetskaya Z, Sosunov S, Stepanova A, et al. Cyclophilin D-dependent oligodendrocyte mitochondrial ion leak contributes to neonatal white matter injury. *J Clin Invest.* 2020;130(10):5536-5550. <https://doi.org/10.1172/JCI133082>
62. Bellesi M. Sleep and oligodendrocyte functions. *Curr Sleep Med Reports.* 2015;1(1):20-26. <https://doi.org/10.1007/s40675-014-0008-2>
63. de Vivo L, Bellesi M. The role of sleep and wakefulness in myelin plasticity. *Glia.* 2019;67(11):2142-2152. <https://doi.org/10.1002/glia.23667>
64. Buscemi L, Price M, Bezzi P, Hirt L. Spatio-temporal overview of neuroinflammation in an experimental mouse stroke model. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36598-4>
65. Khuu MA, Pagan CM, Nallamotheu T, et al. Intermittent hypoxia disrupts adult neurogenesis and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *J Neurosci.* 2019;39(7):1320-1331. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1359-18.2018>
66. Paltsyn AA, Manukhina EB, Goryacheva A V., et al. Intermittent hypoxia stimulates formation of binuclear neurons in brain cortex-A role of cell fusion in neuroprotection? *Exp Biol Med.* 2014;239(5):595-600. <https://doi.org/10.1177/1535370214523898>
67. Weidemann A, Kerdiles YM, Knaup KX, et al. The glial cell response is an essential component of hypoxia-induced erythropoiesis in mice. *J Clin Invest.* 2009;119(11):3373-3383. <https://doi.org/10.1172/JCI39378>
68. Pöyhönen S, Er S, Domanskyi A, Airavaara M. Effects of neurotrophic factors in glial cells in the central nervous system: Expression and properties in neurodegeneration and injury. *Front Physiol.* 2019;10(APR):1-20. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00486>
69. Flores KR, Viccaro F, Aquilini M, et al. Protective role of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS One.* 2020;15(1):1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227834>

Поступила 21.02.2021

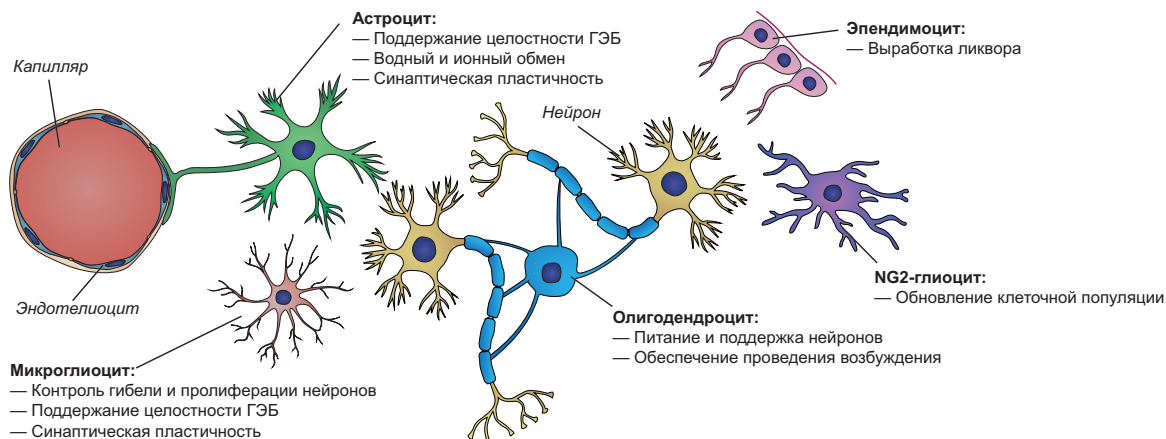
Received 21.02.2021

Принята к печати 27.08.2021

Accepted 27.08.2021

К статье И.А. Фильченко и соавт. «Повреждение головного мозга при нарушениях дыхания во сне: роль глии»

А. Роль глии в физиологических условиях



В. Роль глии в условиях интермиттирующей гипоксии

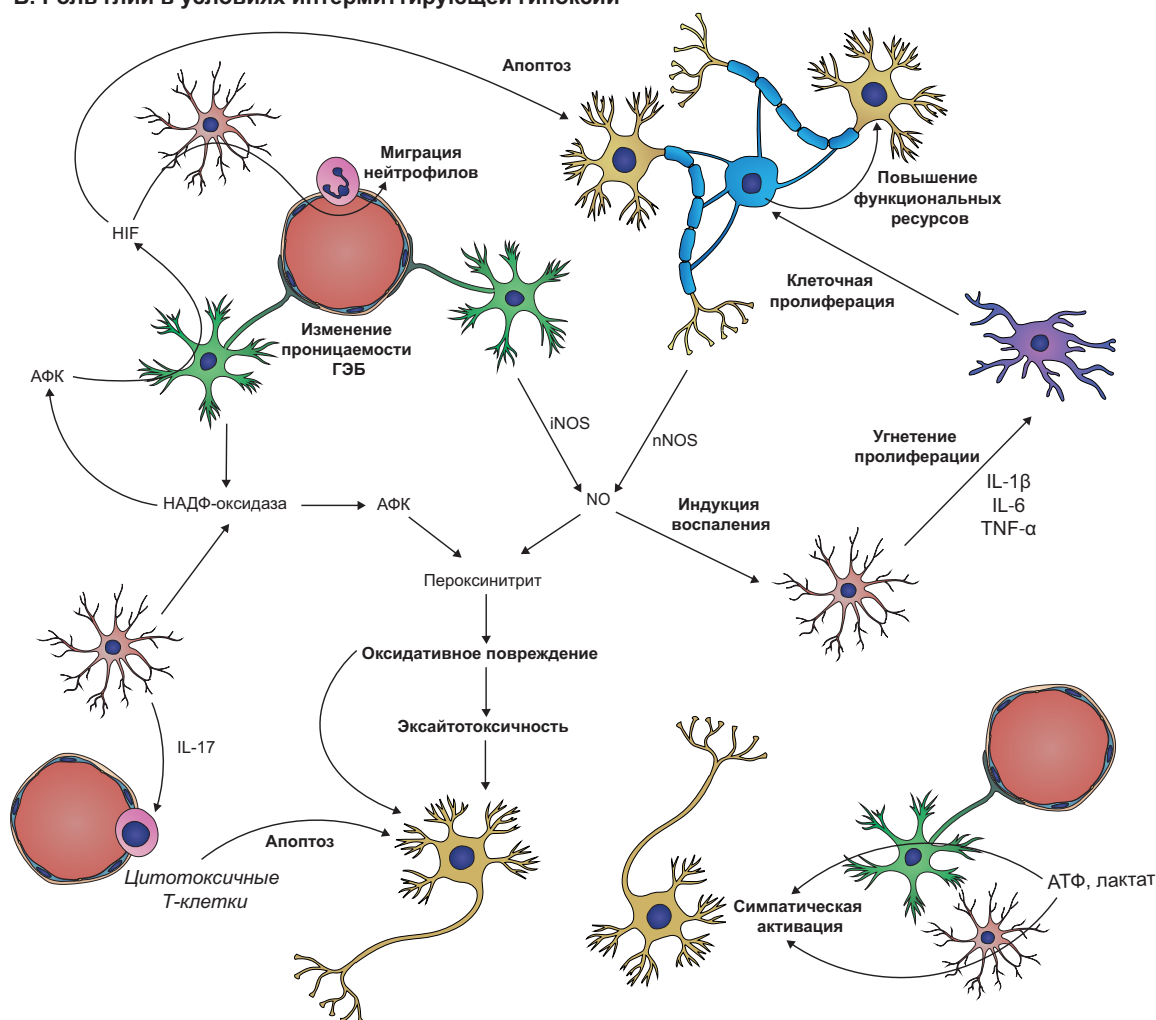


Рис. 1. Типы глиальных клеток в ЦНС и их роль в физиологических условиях (А) и при НАС (В).

АФК — активные формы кислорода, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, HIF — гипоксия-индуцибельный фактор, iNOS — индуцибельная синтетаза оксида азота, pNOS — нейрональная синтетаза оксида азота, NO — оксид азота, IL — интерлейкин, TNF- α — фактор некроза опухоли α .

Fig. 1. Types of glial cells in CNS and their role in physiological (A) and pathological (B; SDB) conditions.

АФК — reactive oxygen species, ГЭБ — blood-brain barrier, HIF — hypoxia-inducible factor, iNOS — inducible synthetase nitric oxide, pNOS — neuronal nitric oxide synthetase, NO — nitric oxide, IL — interleukin, TNF- α — tumor necrosis factor α .



К статье И.А. Фильченко и соавт. «Повреждение головного мозга при нарушениях дыхания во сне: роль глии»

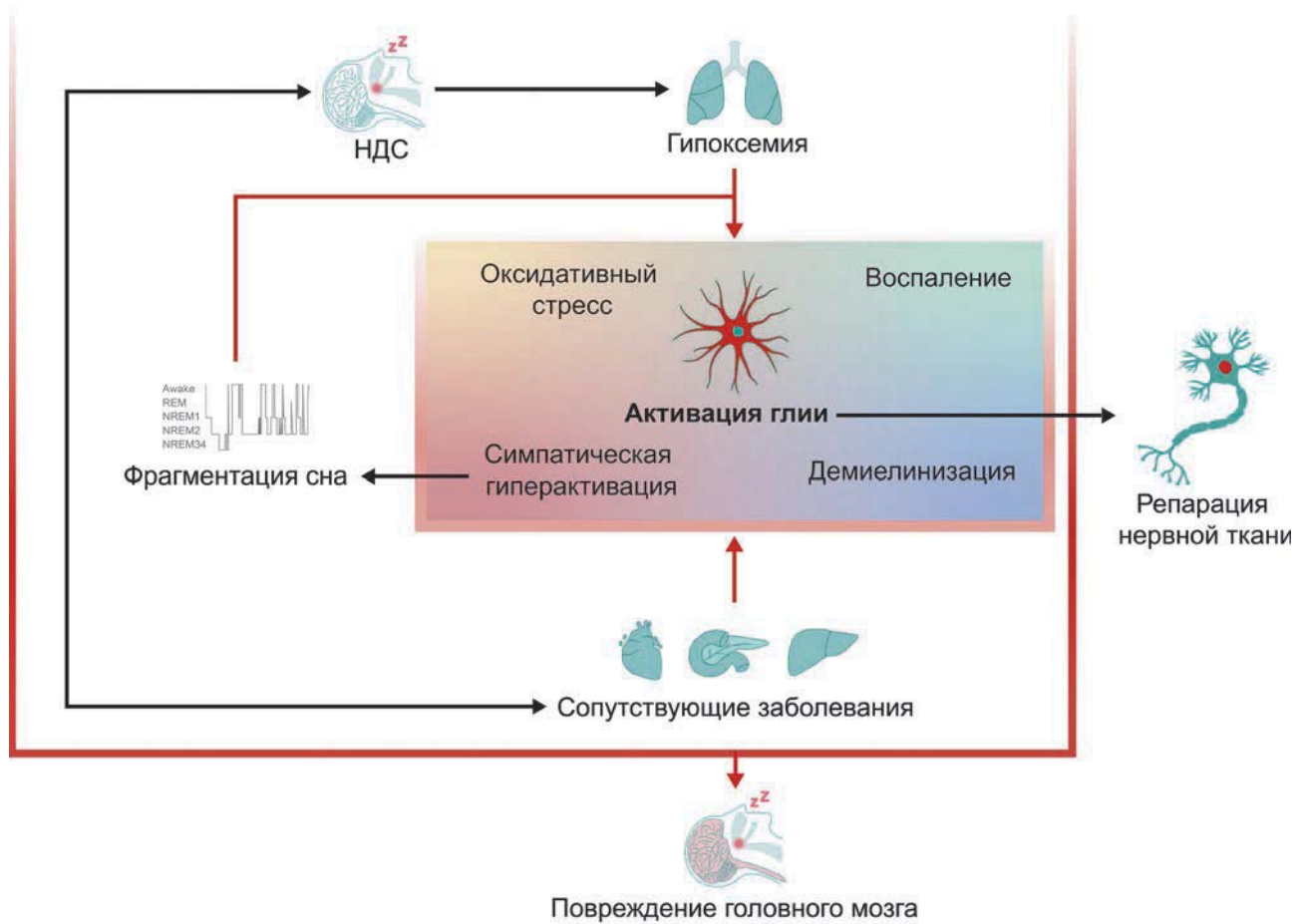


Рис. 2. Патогенез повреждения головного мозга при НАС.
Fig. 2. Pathogenesis of brain damage in SDB.

К статье И.П. Дуданова и соавт. «Эндоскопическая биопсия опухоли лобной доли головного мозга, прорастающей в боковой желудочек, с использованием интраоперационной навигации»

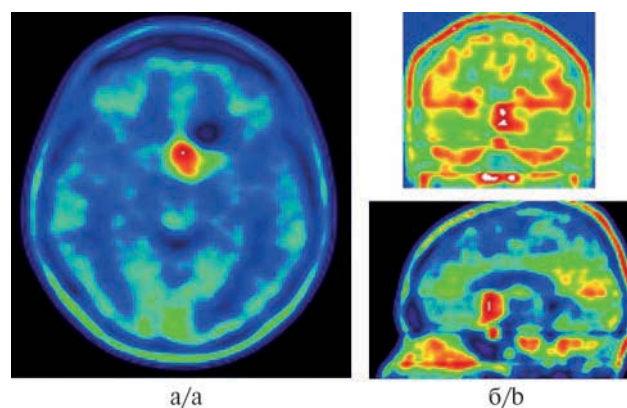


Рис. 1. ПЭТ с ¹¹С-метионином.
а — аксиальная проекция; б — коронарная и сагиттальная проекции.
Fig. 1. PET with ¹¹C-methionine.
а — axial projection; б — coronary end sagittal projections.

