

Синдром обструктивного апноэ сна: ассоциация уровня сывороточного мелатонина, повышенной дневной сонливости и интермиттирующей ночной гипоксемии

И.М.Мадаева , Н.А.Курашова, Н.В.Семенова, Э.Б.Ухинов, О.Н.Бердина, Т.А.Баирова, А.В.Бельских, Л.И.Колесникова, С.И.Колесников

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

Резюме

Актуальность исследований, связанных с особенностями нарушений дыхания во время сна, неоспорима в связи с неуклонным ростом числа случаев синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) в мире, который приводит к снижению качества жизни, риску раннего формирования сердечно-сосудистых заболеваний с развитием цереброваскулярных, эндокринных и бронхолегочных нарушений. **Целью** исследования явилось определение взаимосвязи утреннего сывороточного мелатонина (СМ), уровня насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) во время сна и повышенной дневной сонливости у пациентов с СОАС, а также оценка изменений продукции эндогенного мелатонина после устранения ночной гипоксемии посредством 3-месячного курса респираторной поддержки во время сна в режиме неинвазивной вентиляции легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (*Continuous Positive Airway Pressure* – CPAP). **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие пациенты ($n = 30$) мужского пола, обратившиеся в Иркутский сомнологический центр Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» с жалобами на храп, остановку дыхания во время сна, повышенную дневную сонливость. Проводились полисомнографическое исследование, анкетирование, исследование СМ с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, респираторная поддержка во время сна в домашних условиях посредством CPAP в течение 3 мес., контроль показателей сна, СМ и оценка дневной сонливости после лечения. **Результаты.** При проведении сравнительной оценки показателей сна до и после респираторной поддержки во время сна в течение 3 мес. значительно улучшилась структура сна, прекратились эпизоды апноэ и восстановился уровень SpO_2 на фоне терапии. При сравнении полученных результатов показателей СМ выявлено статистически достоверное увеличение уровня СМ у пациентов с СОАС в сравнении результатами после лечения. По результатам корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между уровнем СМ, дневной сонливостью и SpO_2 . **Заключение.** На основании полученных результатов и данных других исследований сделано заключение о том, что при устранении ночной интермиттирующей гипоксемии у пациентов с СОАС уменьшаются уровень утреннего СМ и дневная сонливость с последующим улучшением качества жизни.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, сон, ночная гипоксия, мелатонин, шкала Эпфорта, респираторная поддержка во время сна.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование осуществлялось при поддержке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», т. к. данное исследование является фрагментом государственной бюджетной темы научно-исследовательской работы.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования утвержден Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Протокол № 5 от 20.09.19). У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Мадаева И.М., Курашова Н.А., Семенова Н.В., Ухинов Э.Б., Бердина О.Н., Баирова Т.А., Бельских А.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Синдром обструктивного апноэ сна: ассоциация уровня сывороточного мелатонина, повышенной дневной сонливости и интермиттирующей ночной гипоксемии. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 768–775. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-768-775

Obstructive sleep apnea syndrome: association of serum melatonin, increased daytime sleepiness, and intermitting night hypoxemia

Irina M. Madaeva , Nadezhda A. Kurashova, Natalya V. Semenova, Erdem B. Ukhinov, Olga N. Berdina, Tatyana A. Bairova, Alexey V. Belskikh, Lyubov I. Kolesnikova, Sergey I. Kolesnikov

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

Abstract

The relevance of studies related to the features of respiratory disorders during sleep is undeniable due to the steady growth of the worldwide prevalence of apnea syndrome, which leads to a decrease in quality of life, the risk of early cardiovascular diseases together with cerebrovascular, endocrine, and pulmonary disorders. **The aim** of this study was to determine the relationship between the morning serum melatonin, blood oxygen saturation (SpO_2), and increased daytime sleepiness in patients with SOAS, as well as to assess changes in the production of endogenous melatonin after eliminating clinical manifestations of nocturnal hypoxemia, through a 3-month course of non-invasive continuous positive airway pressure

(CPAP) therapy. The study enrolled 30 male patients who came to the Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems” because of snoring, sleep apnea, and increased daytime sleepiness. **Methods.** Polysomnography, questionnaire, HPLC-MS/MS analysis of serum melatonin levels, CPAP-therapy for the respiratory support at home for 3 months, monitoring of the sleep scores, serum melatonin, and daytime sleepiness after the treatment. **Results.** A comparative assessment of the sleep scores before and after the respiratory support for 3 months revealed a significant improvement in sleep structure, elimination of the apnea episodes, and restoration of blood SpO_2 after the therapy. Analysis of the serum melatonin levels confirmed a statistically significant increase of melatonin level against baseline in patients with SOAS after the treatment. A correlation analysis showed a relationship between the melatonin level, daytime sleepiness, and blood SpO_2 . **Conclusion.** The results of this study and the data of other researchers demonstrate that the elimination of intermittent nocturnal hypoxia in patients with SOAS allows reducing the morning serum melatonin level, thereby reducing the daytime sleepiness and subsequently improving the quality of life.

Key words: sleep apnea syndrome, sleep, nocturnal hypoxia, melatonin, Epworth scale, respiratory support during sleep.

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

Funding. This research was provided by the Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”, since this study is a fragment of state budgetary research.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study protocol was approved by the local bioethics committee of the Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems” (Meeting Minutes No.5 of 20.09.19). Written informed consent was obtained from each patient to participate in the study.

For citation: Madaeva I.M., Kurashova N.A., Semenova N.V., Ukhinov E.B., Berdina O.N., Bairova T.A., Belskikh A.V., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Obstructive sleep apnea syndrome: association of serum melatonin, increased daytime sleepiness, and intermittent night hypoxemia. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 768–775 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-768-775

Актуальность исследований, связанных с особенностями нарушений дыхания во время сна неоспорима в связи с неуклонным ростом распространенности в мире синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), приводящего к снижению качества жизни, риску раннего формирования сердечно-сосудистых заболеваний с развитием цереброваскулярных нарушений [1–3] и эндокринной патологии [4].

Одним из основных проявлений СОАС является храп с остановками дыхания во время сна. Данные нарушения дыхания характеризуются длительными по продолжительности (≥ 10 с), многократно повторяющимися (до 200–300 эпизодов отсутствия дыхания за 7-часовой сон) случаями СОАС, которые сопровождаются кратковременными эпизодами десатурации крови кислородом (периоды гипоксемии) [5]. Нарушенная структура сна вследствие периодических остановок дыхания во время сна и ночная интермиттирующая гипоксемия способствуют появлению повышенной дневной сонливости, что приводит к развитию различных жизнеугрожающих состояний в континууме «сон–бодрствование» [6–7].

Согласно канонам фундаментальной сомнологии, к системным механизмам формирования континуума «сон–бодрствование» относятся механизмы поддержания бодрствования, «медленного» и «быстрого» сна, а также механизмы циркадианных и диурнальных ритмов [8].

Одним из основных регуляторов циркадных ритмов является гормон мелатонин, участвующий в различных физиологических процессах человека, включая ритм сна и бодрствования. Пик секреции мелатонина происходит в вечерние и ночные часы, что демонстрирует тесную связь эндогенного мелатонина и появления сонливости, предшествующей засыпанию [9–11].

Целью данного исследования явилось определение взаимосвязи уровней утреннего сывороточного мелатонина (СМ), насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) во время сна и повышенной дневной сонливости у пациентов с СОАС, а также оценка

изменений продукции эндогенного мелатонина после устранения ночной гипоксемии посредством 3-месячного курса респираторной поддержки во время сна в режиме неинвазивной вентиляции легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (*Continuous Positive Airway Pressure* – CPAP).

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 30$) мужского пола, обратившиеся в Иркутский сомнологический центр Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в 2019–2020 гг. с жалобами на храп, остановку дыхания во время сна, повышенную дневную сонливость с подтвержденным диагнозом СОАС средней степени тяжести (табл. 1). Согласно дизайну исследования, после уточнения диагноза применялась CPAP-терапия, являющаяся одним из режимов респираторной поддержки во время сна при СОАС, в соответствии с общепринятыми критериями ведения таких пациентов [12, 13].

Критерии включения:

- мужской пол;
- возраст 44–50 лет;
- индекс апноэ / гипопноэ (ИАГ) $15 \geq \text{ИАГ} \leq 25$;
- показатель $\text{SaO}_2 \leq 90$ в среднем, установленный при многоканальном инструментальном исследовании сна – полисомнографии (ПСГ);
- длительность клинических проявлений ≥ 3 лет;
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- предшествующее лечение СОАС с помощью CPAP-терапии или хирургического вмешательства;
- ухудшение и обострение хронических заболеваний;
- сменная работа, отказ от участия в исследовании и подписания добровольного информированного согласия.

Перед диагностической ПСГ все обследуемые заполняли опросник по оценке дневной сонливости — шкала Эпворта (*Epworth Sleepiness Scale* — ESS) [14, 15]. После оценки показателей сна и респираторного статуса у пациентов, соответствующих критериям включения, проводилась титрация — подбор режима CPAP-терапии под контролем ПСГ. После ночи титрации назначалась постоянная CPAP-терапия в домашних условиях в течение 3 мес. Титрация с последующим постоянным режимом вентиляции во время сна осуществлялась с помощью автоматических CPAP-аппаратов *Prisma 20 A* (*Weinmann-Lowenstein*, Германия) в течение 3 мес.

Исследование проводилось после получения добровольного информированного согласия, подписанного всеми участниками ($n = 30$) исследования в сентябре-декабре 2019 г., согласно предусмотренным этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования утвержден Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Протокол № 5 от 20.09.19).

Полисомнография

Полисомнографический (ПСГ) мониторинг проводился в максимально приближенном к домашним условиям специально оборудованном помещении Иркутского сомнологического центра Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» с использованием системы *Grass-Telefactor Twin PSG (Comet)* с усилителем As 40 с интегрированным модулем сна SPM-1 (США) по стандартной методике. В программу ночной многоканальной ПСГ были включены электроэнцефалография (C4, C3, O1, O2), мониторинг движений глазных яблок (электроокулография правого и левого глаз — ROC, LOC), электромиография, контроль воздушного потока в носу и во рту через термистор, грудного и брюшного респираторного усилия, храпа, определение SaO_2 путем наложения дигитального датчика, электрокардиография, положение тела во время сна. ПСГ проводилось дважды — при уточнении диагноза и после 3 мес. CPAP-терапии.

Степень СОАС классифицировалась как легкая (ИАГ — 10–15 событий в час), средняя (ИАГ — 15–30 событий в час) и тяжелая (ИАГ > 30 событий в час) [5].

Исследование уровня сывороточного мелатонина

Венозная кровь отбиралась сразу после пробуждения между 7:00 и 8:00 утра в пробирки после 12-часового ночного голодания и ПСГ-исследования в осенне-зимний период. Образцы центрифугировались при температуре 4 °C в течение 10 мин при 1 500 g. Для определения уровня СМ использовалась сыворотка крови. Образцы выдерживались в замороженном состоянии при температуре 40 °C ≤ 1 мес. Забор кро-

ви осуществлялся дважды — после первичного ПСГ и после 3 мес. CPAP-терапии.

Методика высокоэффективной жидкостной хроматографии

Уровень эндогенного мелатонина определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-селективным детектированием. Для определения использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография *Shimadzu LC-30 Nexera X2* с автоматическим инжектором и трехквардупольным tandemным масс-селективным детектором *Shimadzu* (Киото, Япония) LCMS-8060. Управление прибором осуществлялось с помощью пакета программного обеспечения *LabSolutions (Shimadzu)*. Разделение компонентов смеси осуществлялось с использованием хроматографической колонки *AkzoNobel Kromasil 100-2.5-C18*.

Определение аналитов производилось в режиме мониторинга избранных реакций (SRM) по ионам — 223,20 > 174,10 для СМ. Калибровочный диапазон составлял 10–30 000 пг / мл.

Оценка повышенной дневной сонливости

Оценка дневной сонливости проводилась с помощью анкетирования. Использовалась шкала сонливости *Epworth*, состоящая из 8 вопросов. На каждый вопрос нужно дать ответ, оценив сонливость по следующей системе:

- 0 баллов — нет сонливости;
- 1 балл — слабая;
- 2 балла — средняя;
- 3 баллов — сильная сонливость.

Опросник позволяет уточнить особенности дневной сонливости в разных жизненных ситуациях:

- 5 баллов — выраженная дневная сонливость;
- 10 баллов — повышенная потребность во сне.

Опросник заполнялся дважды — до и после 3-месячной CPAP-терапии.

Полученные данные обрабатывались в программе *Statistica 10.1 (Stat-Soft Inc, США)*. Данные представлены в виде среднего (M); медианы (Me); 25-го и 75-го квартилей ($Q1-Q3$). Для сравнения в группах до и после лечения использовался t -критерий Уилкоксона для связанных выборок. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для проведения корреляционного анализа использовался линейный коэффициент Пирсона для 2 переменных (при $r = 0$ отмечено отсутствие связи; $0 < r < 0,3$ — слабая; $0,3 \leq r < 0,7$ — средняя; $0,7 \leq r < 1$ — сильная линейная связь).

Результаты

Общая характеристика обследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Наличие артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких, ишемической болезни сердца является коморбидным состоянием, обуслов-

Таблица 1
Характеристика обследуемых (n = 30)

Table 1
Characteristics of the participants (n = 30)

Параметр	Пациенты с СОАС	Me (Q1–Q3)
Возраст, годы	50,3	45,5–55,1
Индекс массы тела, кг / м ²	32,0	29,0–39,2
Окружность шеи, см	44,1	45,0–48,5
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (75)	–
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	4 (13,3)	–
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	4 (13,3)	–
Заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	4 (13,3)	–
Заболевания мочеполовой системы, n (%)	6 (20)	–

ленным наличием СОАС, о чем свидетельствует длительность клинических проявлений.

У пациентов с СОАС обнаружены изменения в архитектуре сна — значительное снижение эффективности сна, уменьшение представленности медленноволнового сна, фазы «быстрого» сна (ФБС), а также увеличение времени I и II стадий. Фрагментация сна у пациентов с СОАС подтверждает увеличение индекса респираторного возбуждения (*Ar*) (табл. 2). При применении CPAP-терапии во время ночного сна в течение 3 мес. выявлено значительное улучшение клинической картины и ПСГ-паттерна сна. При полном устранении эпизодов апноэ и восстановлении уровня SpO₂ значимо меняются структурные характери-

ки и показатели сна. Так, статистически достоверно увеличивается III стадия сна и ФБС, уменьшается количество реакций электроэнцефалографических активаций, достигая таковые значения у пациентов контрольной группы.

При сравнительном анализе показателей СМ выявлено увеличение его уровня у пациентов с СОАС по сравнению с контролем и снижение содержания эндогенного мелатонина после устранения интерmittирующей гипоксемии и улучшения структуры сна.

Также обращает на себя внимание значимое изменение показателей шкалы сонливости Эпворта. Так, субъективные проявления повышенной дневной сонливости у пациентов с СОАС и их изменение при

Таблица 2
Результаты полисомнографии, показателей сывороточного мелатонина и шкалы сонливости Эпворта у лиц с синдромом обструктивного апноэ сна (n = 30)

Table 2
Results of polysomnography, serum melatonin levels and Epworth sleepiness scale scores in patients with obstructive sleep apnea syndrome (n = 30)

Показатель ПСГ	До CPAP-терапии	После 3 мес. CPAP-терапии	p
Общая эффективность сна	85,1 ± 3,3	95,40 ± 3,09*	0,002
Стадия МВС, мин			
• I–II	244,10 ± 41,75	189,22 ± 16,78*	0,003
• III	92,80 ± 33,78	113,77 ± 23,25	0,004
ФБС, мин	80,4 ± 22,6	135,63 ± 22,76*	0,001
ИАГ, событий в час	29,7 ± 8,5	8,36 ± 3,45*	0,001
Реакции электроэнцефалографических активаций, событий в час	57,9 ± 20,1	31,2 ± 7,3*	0,005
Средние значения SpO ₂ , %	88,60 ± 5,36	93,23 ± 2,60*	0,001
SpO ₂ < 90 % общего времени сна	51,40 ± 4,36	8,9 ± 3,1*	0,000
Минимальные значения SpO ₂ , %	79,40 ± 2,36	89,1 ± 2,1*	0,001
Мелатонин, пг / мл	1,47 ± 0,82	0,85 ± 0,29	0,002
Шкала Эпворта	10,41 ± 1,89	5,42 ± 3,14	0,001

Примечание: ПСГ – полисомнография; CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) – режим неинвазивной вентиляции легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях; МВС – фаза медленноволнового сна; ФБС – фаза «быстрого» сна; ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ; SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом; * – p < 0,05 – t-критерий Уилкоксона (сравнение групп до и после CPAP-терапии).

Note: *, p < 0.05 – t-criterion Wilkoxon (comparison groups – before and after therapy CPAP).

устранении ночной гипоксемии подтверждаются показателями до и после лечения, а также в сравнении с таковыми показателями у лиц контрольной группы.

При проведении корреляционного анализа по Пирсону выявлена отрицательная средней силы взаимосвязь сатурации крови кислородом (SpO_2) у пациентов с СОАС с уровнем утреннего СМ: снижение SpO_2 вызывает повышение уровня утреннего СМ ($r = -0,36$), тогда как на фоне СРАР-терапии увеличение SpO_2 у этих же больных приводит к снижению СМ, сохраняя отрицательную зависимость ($r = -0,49$).

Продемонстрирована положительная средняя по силе взаимосвязь ($r = 0,482$) концентрации СМ с показателями дневной сонливости по шкале Эпфорта.

Таким образом, несмотря на среднюю по выраженности силу взаимосвязи, отмечена высокая статистическая достоверность изменений показателей СМ, уровня SpO_2 и показателей шкалы Эпфорта до и после СРАР-терапии, позволяющей устранить эпизоды остановок дыхания и ночную гипоксемию, а также повысить уровень SpO_2 у этих пациентов.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают гипотезу о взаимосвязи эндогенного мелатонина и одного из основных клинических проявлений СОАС — повышенной дневной сонливости (ПДС), при которой значительно ухудшается качество жизни; ПДС также является одним из основных факторов жизнеугрожающих состояний во время бодрствования [16]. В понимании механизмов ПДС рядом исследователей предлагаются несколько точек зрения. Так, по данным экспериментальных исследований на грызунах показано, что при хронической интермиттирующей гипоксемии повышается уровень ферментов, вызывающих окислительное повреждение областей мозга, с последующими необратимыми повреждениями центров, участвующих в регуляции бодрствования и сна [17]. По результатам исследования *A. Dusak et al.* (2013) выявлено уменьшение объема гиппокампа у пациентов с СОАС, что связано с необратимыми последствиями в виде повышенной дневной сонливости [18]. Однако в 2016 г. опубликовано опровержение взаимосвязи клинических проявлений СОАС с объемом гиппокампа [19], т. к. при устранении явлений гипоксемии при СОАС ПДС полностью нивелируется, что вполне согласуется с полученными результатами. Таким образом, подтверждается тот факт, что повышенная дневная сонливость связана со снижением уровня SpO_2 при СОАС, нарушенным качеством сна, что доказывает исчезновение данного симптома при респираторной поддержке во время сна. Так, после 3-месячного курсового лечения отмечено устранение фрагментации сна, восстановление уровня SpO_2 и значимое улучшение количественных показателей шкалы Эпфорта.

В настоящее время в научной литературе активно дискутируется вопрос об использовании опросника по выявлению дневной сонливости. Существует ряд совершенно противоположных мнений о необ-

ходимости его использования в современной диагностике клинических проявлений СОАС. *G.E. Silva et al.* (2011) выявлена низкая чувствительность применения данной шкалы [20]. *A.J. Campbell et al.* (2018) [21] и *O. Omobomi* (2019) [22] по результатам ретроспективного исследования приемлемости данного опросника у больных с СОАС высказано предположение о низкой воспроизводимости отдельно взятого признака, в частности, повышенной дневной сонливости в качестве основного диагностического критерия СОАС.

В то же время ряд представителей авторитетных научных центров медицины сна считают данный опросник одной из основных шкал, позволяющих количественно определить такой клинический признак, как повышенная дневная сонливость, причем ее приемлемость и воспроизводимость у пациентов с СОАС описана неоднократно, допустимо также ее использование для оценки тяжести СОАС [23–25].

Использование шкалы Эпфорта является дополнительным методом субъективной оценки нарушений сна, а для установления диагноза необходимы объективные методы исследования. Возможность самостоятельной субъективной оценки сонливости необходима пациенту для самоконтроля, особенно на фоне проводимой терапии.

Следует отметить, что роль СМ как нейромедиатора сна активно дискутируется в научной литературе > 50 лет. Доказано, что циркадная ритмика СМ зависит от времени суток и возрастных изменений, имеет цикличность и некоторую вариабельность в зависимости от времени года. Нельзя не отметить гендерные и этнические различия в продукции и последующей экскреции данного гормона [26–30].

Благодаря полученным результатам появилась возможность оценить изменение уровня эндогенного мелатонина до и после устранения гипоксии и ее взаимосвязь с ПДС. Однако оценка изменений уровня СМ на фоне устранения гипоксии не всегда является однозначной. Так, согласно научным выводам, полученным польскими учеными, концентрация СМ как в дневное время, так и ночные часы существенно не изменялась, причем как при краткосрочном, так и 3-месячном режиме респираторной поддержки во время сна [31].

Результаты проведенного исследования наиболее точно согласуются с данными оценки ночной и утренней концентраций СМ у пациентов с СОАС, полученными *C. Hernandez et al.* [32]. Выявлен аномальный паттерн секреции мелатонина, причем ночной пик выработки СМ смещен в сторону утренних часов у пациентов с ночной гипоксемией, тогда как после ее устранения уровень утреннего СМ был существенно ниже по сравнению с ночным. Согласно полученным результатам, утренний уровень СМ до СРАР-терапии отрицательно коррелирует с уровнем SpO_2 и позволяет объяснить повышенную сонливость высоким уровнем СМ у пациентов с СОАС в сравнении с таковым у лиц контрольной группы. Совершенно иной результат получен при применении респираторной поддержки в течение 3 мес.

Закключение

На основании полученных результатов и данных других исследований можно констатировать, что при устранении ночной интермиттирующей гипоксемии у пациентов с СОАС не только снижается уровень утреннего СМ, но и уменьшается дневная сонливость и улучшается качество жизни в дальнейшем.

Литература

- Клинические рекомендации Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов по диагностике и лечению синдрома апноэ-гипопноэ сна. *Пульмонология*. 2011; (4): 13–28. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/347>
- Петросян М.А., Товмасыан Н.Т., Нариманян М.З. Структурно-функциональные показатели сердца у больных с синдромом обструктивного апноэ сна. *Пульмонология*. 2015; 25 (6): 698–703. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-698-703.
- Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9 (2): 131–140. DOI: 10.1016/j.smrv.2004.09.007.
- Nishimura A., Kasai T., Kikuno S. et al. Effect of sleep-disordered breathing on albuminuria in 273 patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (3): 401–407. DOI: 10.5664/jcsm.6986.
- Berry R.B., Budhiraja R., Gottlieb D.J. et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep Med.* 2012; 8 (5): 597–619. DOI: 10.5664/jcsm.2172.
- Peppard P.E., Young T., Barnett J.H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006–1014. DOI: 10.1093/aje/kws342.
- Lévy P., Kohler M., McNicholas W.T. et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15015. DOI: 10.1038/nrdp.2015.15.
- Brown R.E., Basheer R., McKenna J.T. et al. Control of sleep and wakefulness. *Physiol. Rev.* 2012; 92 (3): 1087–187. DOI: 10.1152/physrev.00032.2011.
- Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология. *Русский медицинский журнал*. 2006; 14 (23): 1657–1664. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Epifizarnyy_gormon_melatonin_i_nevrologicheskaya_patologiya/
- Беспярых А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В. и др. Мелатонин: теория и практика. М.: Медпрактика-М; 2009.
- Semenova N.V., Madaeva I.M., Bairova T.A. et al. Association of 311T/C polymorphism of the clock gene with circadian rhythm of melatonin in menopausal women with insomnia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 165 (3): 331–333. DOI: 10.1007/s10517-018-4162-2.
- Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981; 1 (8225): 862–865. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)92140-1.
- Patil S.P., Ayappa I.A., Caples S.M. et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2019; 15 (2): 335–343. DOI: 10.5664/jcsm.7640.
- Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14 (6): 540–545. DOI: 10.1093/sleep/14.6.540.
- Uehli K., Mehta A.J., Miedinger D. et al. Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2014; 18 (1): 61–73. DOI: 10.1016/j.smrv.2013.01.004.
- Veasey S.C., Davis C.W., Fenik P. et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep*. 2004; 27 (2): 194–201. DOI: 10.1093/sleep/27.2.194.
- Zhan G., Fenik P., Practico D. et al. Inducible nitric oxide synthase in long-term intermittent hypoxia: hypersomnolence and brain injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (12): 1414–1420. DOI: 10.1164/rccm.200411-1564OC.
- Dusak A., Ursavas A., Hakyemez B. et al. Correlation between hippocampal volume and excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (9): 1198–1204. Available at: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1198-1204.pdf>
- Sforza E., Celle S., Saint-Martin M. et al. Hippocampus volume and subjective sleepiness in older people with sleep-disordered breathing: a preliminary report. *J. Sleep Res.* 2016; 25 (2): 190–193. DOI: 10.1111/jsr.12367.
- Silva G.E., Vana K.D., Goodwin J.L. et al. Identification of patients with sleep disordered breathing: comparing the four-variable screening tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth sleepiness scales. *J. Clin. Sleep Med.* 2011; 7 (5): 467–472. DOI: 10.5664/JCSM.1308.
- Campbell A.J., Neill A.M., Scott D.A.R. Clinical reproducibility of the Epworth sleepiness scale score for patients with suspected sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (5): 791–795. DOI: 10.5664/jcsm.7108.
- Omobomi O., Quan S.F. A requiem for the clinical use of the Epworth sleepiness scale. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (5): 711–712. DOI: 10.5664/jcsm.7086.
- Nguyen A.T.D., Baltzan M.A., Small D. et al. Clinical reproducibility of the Epworth sleepiness scale. *J. Clin. Sleep Med.* 2006; 2 (2): 170–174. DOI: 10.5664/jcsm.26512.
- Campbell A.J., Neill A.M., Scott D.A.R. Clinical Reproducibility of the Epworth sleepiness scale for patients with suspected sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (5): 791–795. DOI: 10.5664/jcsm.7108.
- Lipford M.C., Wahner-Roedler D.L., Welsh G.A. et al. Correlation of the Epworth sleepiness scale and sleep-disordered breathing in men and women. *J. Clin. Sleep Med.* 2019; 15 (1): 33–38. DOI: 10.5664/jcsm.7564.
- Ciarleglio C.M., Ryckman K., Servick S.V. et al. Genetic differences in human circadian clock genes among worldwide populations. *J. Biol. Rhythms*. 2008; 23 (4): 330–340. DOI: 10.1177/0748730408320284.
- Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br. J. Pharmacol.* 2018; 175 (16): 3190–3199. DOI: 10.1111/bph.14116.
- Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Spence W., Cardinali D.P. Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2007; 21 (12): 995–1018. DOI: 10.2165/00023210-200721120-00004.
- Semenova N.V., Madaeva I.M., Bairova T.A. et al. Association of the melatonin circadian rhythms with clock 311T/C gene polymorphism in Caucasian and Asian menopausal women with insomnia. *Chronobiol. Int.* 2019; 35 (8): 1066–1076. DOI: 10.1080/07420528.2018.1456447.
- Agorastos A., Nicolaides N.C., Bozikas V.P. et al. Multilevel interactions of stress and circadian system: implications for traumatic stress. *Front. Psychiatry*. 2020; 10: 1003. DOI: 10.3389/fpsy.2019.01003.
- Barnaś M., Maskey-Warzęchowska M., Bielicki P. et al. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2017; 127 (9): 589–596. DOI: 10.20452/pamw.4062.
- Hernandez C., Abreu J., Abreu P. et al. Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (3): 496–500. DOI: 10.1183/09031936.00051906.

Поступила: 03.02.21
Принята к печати: 09.04.21

References

- [Guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery on diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome]. *Pul'monologiya*. 2011; (4): 13–28. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/347> (in Russian).
- Petrosyan M.A., Tovmasyan N.T., Narimanyan M.Z. [Structural and functional heart parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome]. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (6): 698–703. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-698-703 (in Russian).
- Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9 (2): 131–140. DOI: 10.1016/j.smrv.2004.09.007.
- Nishimura A., Kasai T., Kikuno S. et al. Effect of sleep-disordered breathing on albuminuria in 273 patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (3): 401–407. DOI: 10.5664/jcsm.6986.

5. Berry R.B., Budhiraja R., Gottlieb D.J. et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep Med.* 2012; 8 (5): 597–619. DOI: 10.5664/jcsm.2172.
6. Peppard P.E., Young T., Barnett J.H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006–1014. DOI: 10.1093/aje/kws342.
7. Lévy P., Kohler M., McNicholas W.T. et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15015. DOI: 10.1038/nrdp.2015.15.
8. Brown R.E., Basheer R., McKenna J.T. et al. Control of sleep and wakefulness. *Physiol. Rev.* 2012; 92 (3): 1087–187. DOI: 10.1152/physrev.00032.2011.
9. Arushanyan E.B. [Epiphyseal hormone melatonin and neurological pathology]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2006; 14 (23): 1657–1664. Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Epifizarnyy_gormon_melatonin_i_nevrologicheskaya_patologiya/ (in Russian).
10. Bespyatykh A.Yu., Brodskiy V.Ya., Burlakova O.V. et al. [Melatonin: theory and practice]. Moscow: Medpractica-M; 2009 (in Russian).
11. Semenova N.V., Madaeva I.M., Bairova T.A. et al. Association of 3111T/c polymorphism of the clock gene with circadian rhythm of melatonin in menopausal women with insomnia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 165 (3): 331–333. DOI: 10.1007/s10517-018-4162-2.
12. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthoin-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981; 1 (8225): 862–865. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)92140-1.
13. Patil S.P., Ayappa I.A., Caples S.M. et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2019; 15 (2): 335–343. DOI: 10.5664/jcsm.7640.
14. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14 (6): 540–545. DOI: 10.1093/sleep/14.6.540.
15. Uehli K., Mehta A.J., Miedinger D. et al. Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2014; 18 (1): 61–73. DOI: 10.1016/j.smrv.2013.01.004.
16. Veasey S.C., Davis C.W., Fenik P. et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep.* 2004; 27 (2): 194–201. DOI: 10.1093/sleep/27.2.194.
17. Zhan G., Fenik P., Practico D. et al. Inducible nitric oxide synthase in long-term intermittent hypoxia: hypersomnolence and brain injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (12): 1414–1420. DOI: 10.1164/rccm.200411-1564OC.
18. Dusak A., Ursavas A., Hakyemez B. et al. Correlation between hippocampal volume and excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (9): 1198–1204. Available at: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1198-1204.pdf>
19. Sforza E., Celle S., Saint-Martin M. et al. Hippocampus volume and subjective sleepiness in older people with sleep-disordered breathing: a preliminary report. *J. Sleep Res.* 2016; 25 (2): 190–193. DOI: 10.1111/jsr.12367.
20. Silva G.E., Vana K.D., Goodwin J.L. et al. Identification of patients with sleep disordered breathing: comparing the four-variable screening tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth sleepiness scales. *J. Clin. Sleep Med.* 2011; 7 (5): 467–472. DOI: 10.5664/JCSM.1308.
21. Campbell A.J., Neill A.M., Scott D.A.R. Clinical reproducibility of the Epworth sleepiness scale score for patients with suspected sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (5): 791–795. DOI: 10.5664/jcsm.7108.
22. Omobomi O., Quan S.F. A requiem for the clinical use of the Epworth sleepiness scale. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (5): 711–712. DOI: 10.5664/jcsm.7086.
23. Nguyen A.T.D., Baltzan M.A., Small D. et al. Clinical reproducibility of the Epworth sleepiness scale. *J. Clin. Sleep Med.* 2006; 2 (2): 170–174. DOI: 10.5664/jcsm.26512.
24. Campbell A.J., Neill A.M., Scott D.A.R. Clinical Reproducibility of the Epworth sleepiness scale for patients with suspected sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14 (5): 791–795. DOI: 10.5664/jcsm.7108.
25. Lipford M.C., Wahner-Roedler D.L., Welsh G.A. et al. Correlation of the Epworth sleepiness scale and sleep-disordered breathing in men and women. *J. Clin. Sleep Med.* 2019; 15 (1): 33–38. DOI: 10.5664/jcsm.7564.
26. Ciarleglio C.M., Ryckman K., Servick S.V. et al. Genetic differences in human circadian clock genes among worldwide populations. *J. Biol. Rhythms.* 2008; 23 (4): 330–340. DOI: 10.1177/0748730408320284.
27. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br. J. Pharmacol.* 2018; 175 (16): 3190–3199. DOI: 10.1111/bph.14116.
28. Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Spence W., Cardinali D.P. Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications. *CNS Drugs.* 2007; 21 (12): 995–1018. DOI: 10.2165/00023210-200721120-00004.
29. Semenova N.V., Madaeva I.M., Bairova T.A. et al. Association of the melatonin circadian rhythms with clock 3111T/C gene polymorphism in Caucasian and Asian menopausal women with insomnia. *Chronobiol. Int.* 2019; 35 (8): 1066–1076. DOI: 10.1080/07420528.2018.1456447.
30. Agorastos A., Nicolaides N.C., Bozikas V.P. et al. Multilevel interactions of stress and circadian system: implications for traumatic stress. *Front. Psychiatry.* 2020; 10: 1003. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.01003.
31. Barnaś M., Maskey-Warzęchowska M., Bielicki P. et al. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2017; 127 (9): 589–596. DOI: 10.20452/pamw.4062.
32. Hernandez C., Abreu J., Abreu P. et al. Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (3): 496–500. DOI: 10.1183/09031936.00051906.

Received: February 03, 2021

Accepted for publication: April 09, 2021

Информация об авторах / Author Information

Мадаева Ирина Михайловна — д. м. н., врач-сомнолог, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией сомнологии и нейрофизиологии, руководитель Иркутского сомнологического центра Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (914) 881-41-01; e-mail: nightchild@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>)

Irina M. Madaeva, Doctor of Medicine, Somnologist, Chief Researcher, Head of Somnology and Neurophysiology Laboratory, Head of Irkutsk Somnological Center, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (914) 881-41-01; e-mail: nightchild@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>)

Курашова Надежда Александровна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (902) 514-30-28; e-mail: nakurashova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-8619>)

Nadezhda A. Kurashova, Doctor of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (902) 514-30-28; e-mail: nakurashova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-8619>)

Семенова Наталья Викторовна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (902) 767-67-44; e-mail: natkor_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>)

Natalya V. Semenova, Doctor of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (902) 767-67-44; e-mail: natkor_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>)

Ухинов Эрдэм Баяндаалаевич — врач-невролог, нейрофизиолог, эпилептолог, младший научный сотрудник лаборатории сомнологии и ней-

рофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (924) 456-17-01; e-mail: erdic@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6931-3879>)

Erdem B. Ukhinov, Neurologist, Neurophysiologist, Epileptologist, Junior Researcher, Laboratory of Somnology and Neurophysiology, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (924) 456-17-01; e-mail: erdic@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6931-3879>)

Бердина Ольга Николаевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории сомнологии и нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (914) 4917-24-12; e-mail: goodnight_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>)

Olga N. Berdina, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Somnology and Neurophysiology, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (914) 4917-24-12; e-mail: goodnight_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>)

Байрова Татьяна Ананьевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (902) 576-15-06; e-mail: tbairova38@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>)

Tatyana A. Bairova, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (902) 576-15-06; e-mail: tbairova38@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>)

Бельских Алексей Владимирович — к. х. н., инженер лаборатории персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (914) 890-02-32; e-mail: alex590750@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>)

Alexey V. Bel'skikh, Candidate of Chemistry, Personalized Medicine Laboratory Engineer, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (914) 890-02-32; e-mail: alex590750@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>)

Колесникова Любовь Ильинична — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: kolesnikova20121@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>)

Lyubov I. Kolesnikova, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: kolesnikova20121@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>)

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

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

Участие авторов

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

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

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

Ухинов Э.Б. — ведение пациентов с СОАС, проведение полисомнографических исследований и контроль СРАР-терапии

Бердина О.Н. — ведение пациентов с СОАС, проведение полисомнографических исследований и контроль СРАР-терапии

Байрова Т.А. — анализ результатов исследования сывороточного мелатонина

Бельских А.В. — проведение исследования мелатонина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Колесникова Л.И. — окончательное утверждение рукописи

Колесников С.И. — редактирование статьи

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

Authors Contribution

Madaeva I.M. — research methodology, organization of diagnostic and therapeutic visits, development of the design, hypothesis, and writing the article

Kurashova N.A. — collection and processing of the data, database maintenance, sample preparation, statistical analysis

Semenova N.V. — analysis and interpretation of the data, editing

Ukhinov E.B. — management of patients with OSAS, polysomnography, and monitoring of the CPAP therapy

Berdina O.N. — management of the patients with OSAS, conducting polysomnography, and monitoring of the CPAP therapy

Bairova T.A. — analysis of the serum melatonin values

Bel'skikh A.V. — conducting the HPLC analysis for melatonin

Kolesnikova L.I. — final approval of the manuscript.

Kolesnikov S.I. — editing the article

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