

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ И ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА

Н.А. Шнайдер, И.В. Демко, О.В. Алексеева, М.М. Петрова, Е.А. Кантимирова, И.Г. Строцкая, С.К. Дюжаков

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) является наиболее распространенным типом апноэ сна и обусловлен обструкцией верхних дыхательных путей. Он характеризуется повторяющимися паузами в дыхании во время сна, несмотря на усилия дыхательных мышц, и, как правило, связан с уменьшением насыщения крови кислородом. В настоящее время известно много внешних факторов риска СОАГС, но риск развития СОАГС, вероятно, также имеет генетический компонент. Необходимо более глубокое понимание вклада генетических факторов в развитие СОАГС. В статье приведен обзор исследований по изучению его генетической основы.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, гипопноэ, генетика, фенотип, генотип, фактор риска, обзор.

Phenotypic and genotypic risk factors for obstructive sleep apnea/hypopnea

N.A. Shnyder, I.V. Demko, O.V. Alekseeva, M.M. Petrova, E.A. Kantimirova, I.G. Strotskaya, S.K. Diuzhakov
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

***Purpose.** Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS) is the most common type of sleep apnea and is caused by obstruction of the upper airway. It is characterized by repetitive pauses in breathing during sleep, despite the effort to breathe, and is usually associated with a reduction in blood oxygen saturation. Currently, there are many external risk factors of OSAHS, but OSAHS also appears to have a genetic component. We must have a better understanding of genetic contributions to the development of OSAHS by reviewing studies on its genetic basis.*

Key words: obstructive sleep apnea, hypopnea, genetics, phenotype, genotype, risk factor, review.

Дефиниция

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) – это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во

время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментации сна и дневной сонливости. Храп определяют как звуковой феномен, возникающий при биении друг о друга мягких структур

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №2, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Алексеева Ольга Владимировна, врач терапевт-сомнолог неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии с курсом семейной медицины ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Кантимирова Елена Анатольевна, к.м.н., врач терапевт-сомнолог неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Строцкая Ирина Геннадьевна, студентка 6 курса лечебного ф-та, СНО кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Дюжаков Сергей Кириллович, студент 4 курса лечебного ф-та, СНО кафедры оториноларингологии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

глотки на фоне прохождения струи воздуха через суженные дыхательные пути, а единичный эпизод обструктивного апноэ определяется как снижение респираторного потока при сохранном дыхательном усилии не менее чем на 50% от исходного уровня, длительностью не менее 10 с, сопровождающееся падением кислородной сатурации периферического кровотока на 4% или более. Под гипопноэ понимают снижение респираторного потока воздуха не менее чем на 30%, при длительности эпизода не менее 10 с и снижении кислородного насыщения крови минимум на 4% [1]. Выделяют 3 степени тяжести СОАГС в зависимости от индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), представленные в *таблице 1*. Количество эпизодов апноэ-гипопноэ в час может колебаться от 5 при легких формах СОАГС до 30 и более при тяжелом варианте синдрома, что имеет важную роль в отношении определения лечебной тактики и прогнозирования исхода заболевания [3].

Впервые интерес к СОАГС появился после описания в 1889 г. R. Catton клинического случая пациента, у которого после значительной прибавки в весе появилась выраженная дневная сонливость, феномен храпа и остановки дыхания во сне [4]. С тех пор в медицине прочно укрепилось понятие «синдрома Пиквика» (по названию романа Ч. Диккенса «Записки Пиквикского клуба», в котором образ одного из героев совпадал с описанием пациента, данного R. Catton). В 1965 г. H. Gastaut и соавт. впервые опубликовали статью о синдроме апноэ во сне [5]. В 1967 г. Jung и Kuhl впервые выделили из синдрома Пиквика патологический симптомокомплекс, основным проявлением которого служат регулярные эпизоды ночных асфиксических состояний [6]. Широкое обсуждение нару-

шений дыхания во время сна начинается в медицинской периодике с 70-х гг. XX в. [3]. Столь пристальное внимание к этой патологии обусловлено высокой ее распространенностью среди населения [7]. За прошедшие десятилетия медицина сна, благодаря многочисленным исследованиям и совершенствованию техники, далеко продвинулась не только в понимании патофизиологических основ нарушения дыхания во сне, но и в лечении этих расстройств [2], однако вопросы генетики СОАГС далеки от разрешения.

Эпидемиология и факторы риска СОАГС

СОАГС является распространенной патологией и регистрируется в любом возрасте, в том числе у детей. Результаты крупномасштабных зарубежных популяционных исследований показали, что распространенность СОАГС составляет 5–7% от всего населения в возрасте старше 30 лет. СОАГС тяжелой степени страдают около 1–2% из указанной группы лиц [8, 9]. В Российской Федерации распространенность СОАГС составляет от 10% среди женщин до 30% среди мужчин [10].

В целом, распространенность СОАГС в популяции составляет от 1 до 13%, при этом цифры сильно разнятся по группам населения, странам и по возрасту. По данным ВОЗ, СОАГС регистрируется в средней возрастной группе у 4% мужчин и 2% женщин, что близко к распространенности сахарного диабета и вдвое превышает частоту встречаемости тяжелой бронхиальной астмы. В связи с тенденцией современного общества к увеличению массы тела и возрастанию доли пожилых людей, по прогнозам ВОЗ, ожидается рост заболеваемости СОАГС. Типичный пациент, страдающий апноэ сна, — мужчина старше 35 лет или женщина в перио-

Таблица 1

Характеристика СОАГС по степени тяжести

Степень тяжести СОАГС	Индекс апноэ/гипопноэ сна	Сатурация кислорода	Дневная сонливость
Легкая	5–15 в час	Средняя сатурация не менее 90% Максимальная десатурация не ниже 85%	Неконтролируемая сонливость во время нагрузки, не требующей высокой концентрации внимания. ШСЭ* <12
Средняя	16–30 в час	Средняя сатурация не менее 90% Максимальная десатурация не ниже 70%	Неконтролируемая сонливость или задремывания во время деятельности, требующей некоторой концентрации внимания. ШСЭ = 13–17
Тяжелая	Более 30 в час	Средняя сатурация менее 90% Максимальная десатурация ниже 70%	Неконтролируемая сонливость или задремывания во время деятельности, требующей высокой концентрации внимания. ШСЭ = 18–24

Примечание. * — шкала дневной сонливости Эпворт.

де постменопаузы. Пик заболеваемости среди мужчин приходится на возраст 50–59 лет, при этом соотношение тяжелых форм к среднетяжелым и легким соответствует приблизительно 1:3:6. Среди храпящих людей СОАГС страдают от 10 до 20%, а у пациентов с СОАГС в 86% случаев регистрируется храп [2].

К возникновению СОАГС предрасполагает любое состояние, приводящее к уменьшению просвета верхних дыхательных путей на уровне глотки и снижению тонуса глоточных мышц во время сна. Основными факторами риска развития СОАГС являются ожирение, пол, возраст, национальность, семейный анамнез и наследственная предрасположенность, черепно-лицевая патология, курение и др. [11].

Ожирение

Одним из факторов риска СОАГС у взрослых и детей является ожирение [12]. У пациентов с индексом массы тела (ИМТ), превышающим 29 кг/м² (ожирение 1-й степени и выше), вероятность наличия СОАГС в 8–12 раз выше, чем у пациентов без ожирения [13]. Более 60% пациентов с ожирением 3-й степени (ИМТ > 40 кг/м²) страдают тяжелой формой СОАГС [14]. При этом ведущая роль принадлежит отложению жира в области глотки, поэтому окружность шеи является одним из значимых факторов риска развития СОАГС [15]. В целом, развитие нарушений дыхания во сне при ожирении связывают с множеством факторов, основными из которых являются анатомическое сужение верхних дыхательных путей из-за отложения жира в латеральных глоточных карманах, изменение эластических свойств стенок глотки за счет их жировой инфильтрации. Также весомый вклад вносят изменения костных и мягкотканевых структур (увеличение окружности шеи, увеличенный гипотоничный язык, назальная обструкция и др.), которые приводят к повышению способности верхних дыхательных путей к коллапсу. Уменьшение легочного объема во время сна и увеличение нагрузки на диафрагму вследствие наличия абдоминального ожирения вносят дополнительный вклад в формирование периодического спадения верхних дыхательных путей и возникновение эпизодов их обструкции.

Пол

Общеизвестно, что СОАГС чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Средняя распространенность СОАГС у женщин составляет 9%, а у мужчин — 24% [16, 17, 18]. С увеличением возраста увеличивается и распространенность данной патологии в популяции. Так, у лиц старше 60 лет частота встре-

чаемости СОАГС значительно возрастает и достигает 30% у мужчин и 20% у женщин [19]. В 2005 г. в Висконсинском исследовании нарушений сна получены интересные данные. Показано, что у женщин с умеренной и тяжелой формой СОАГС не диагностируется более чем в 90%, что связано с атипичной симптоматикой [20]. В то время как мужчины предъявляют типичные жалобы на громкий храп, остановки дыхания во время сна и чрезмерную дневную сонливость, женщины чаще предъявляют жалобы на атипичные симптомы, включая бессонницу (поверхностный и неэффективный сон с частыми пробуждениями), утреннюю головную боль напряжения, состояние хронической усталости, сниженный фон настроения, снижение либидо [21, 22, 23]. Одна треть женщин с индексом массы тела более 30 кг/м² имеют бессимптомный СОАГС, при этом выявлена корреляция между индексом апноэ/гипопноэ и индексом массы тела [24]. Vixler E.O. и соавт. (2009) показали низкую распространенность СОАГС у женщин до менопаузы (0,6%) [25], но в постменопаузе резкое снижение уровня прогестерона приводит к снижению фарингеального мышечного тонуса [26]. У женщин в постменопаузе, но получающих заместительную гормональную терапию, частота СОАГС также была низкой и составила 0,5% по сравнению с женщинами в постменопаузе, не получающими заместительную гормональную терапию (2,7%) [27].

Национальность

Несколько исследователей предположили, что характерные отличительные особенности челюстно-лицевой морфологии у представителей различных расовых и этнических групп могут способствовать повышению показателя распространенности и степени тяжести СОАГС в этих группах. Так, S. Ancoli-Israel и соавт. продемонстрировали, что у афро-американцев мужской пол, пожилой возраст и повышенный ИМТ были независимыми факторами риска дыхательных нарушений [19]. Результаты энцефалометрических измерений у жителей Азии и Европы с СОАГС показали, что параметры мягких тканей у азиатских мужчин сопоставимы с параметрами мягких тканей европейцев, в то время как костные структуры, в том числе верхняя и нижняя челюсти, значительно отличаются: азиатские мужчины имеют укороченное основание и более острый угол основания черепа [28]. Также у жителей Азии меньше щитоподбородочное расстояние, более крутая тироментальная плоскость, чем у европейцев со схожими параметрами ИМТ и окружности шеи [29]. Морфология черепно-лицевой

анатомии в патогенезе СОАГС у азиатов по сравнению с другими расовыми группами является более сильным фактором риска по сравнению с ожирением [30]. Особенности строения костей черепа наследуются потомками от родителей. Многочисленные исследования показали тенденцию к более высокой частоте встречаемости СОАГС в семьях с отягощенным анамнезом по данному заболеванию. Риск развития СОАГС был тем выше, чем больше родственников в родословной страдали СОАГС. Наследственный фактор имеет место в 30–35% всех случаев СОАГС. При этом черепно-лицевая дисморфия, включающая в себя особенности строения твердых и мягких тканей носоглотки и ротоглотки, носовую обструкцию, представляет один из механизмов влияния генетики на СОАГС [31, 32, 33]. К структурным особенностям черепно-лицевой морфологии, которые были описаны у пациентов с СОАГС, относят: значительно меньшие размеры основания черепа и более острый угол основания черепа, укорочение щитоподбородочного расстояния, макроглоссия (крупный язык), лимфоидную гипертрофию, увеличение нижней части лица, ретрогнатию (смещение нижней челюсти назад) и микрогнатию (недоразвитие нижней челюсти). Наследование челюстно-лицевой дисморфии, вероятно, объясняет некоторые случаи семейной агрегации СОАГС [34]. Кроме того, в патогенезе СОАГС может иметь место и генетическая предрасположенность к функциональной дискоординации между сокращениями дилататорных мышц глотки и мышц диафрагмы.

Возраст

СОАГС наблюдается во всех возрастных группах, от новорожденных до подростков, с пиком, который приходится на возраст от 2 до 8 лет [35]. У недоношенных детей риск заболеть СОАГС выше в 3–5 раз. Точно так же более высокий риск СОАГС (в 4–6 раз) в афро-американской популяции. В отличие от взрослых, где чаще заболевают мужчины, у детей отмечается примерно одинаковая распространенность СОАГС среди мальчиков и девочек. Основными причинами формирования СОАГС у детей являются аденотонзиллярная гипертрофия, челюстно-лицевая дисморфия и ожирение. Важную роль играет аллергический ринит, который рассматривается как самостоятельный фактор риска СОАГС у детей [36]. К другим известным факторам риска относятся повышенное сопротивление в области носа (хоанальный стеноз, смещение носовой перегородки), орофаринкс или гипофаринкс. При некоторых наследственных (моногенных и хромосомных) болезнях риск СОАГС вы-

ше, чем в среднем по популяции. Например, высокая частота СОАГС у детей с мукополисахаридозами [37]. Частота встречаемости СОАГС у детей с синдромом Дауна составляет 70%. Отягощенный семейный анамнез по СОАГС также повышает риск его развития в последующих поколениях – у детей и подростков. Американская ассоциация педиатрии (ААП) рекомендует проводить скрининг на СОАГС у всех детей с храпом, но, несмотря на эти рекомендации, не все педиатры проводят такой скрининг, что объясняет неуточненные до настоящего времени показатели распространенности СОАГС в детской популяции.

Нарушение дыхания во сне широко распространено среди пожилых людей, хотя храп у них отмечается реже, чем у лиц среднего возраста. Частота выявления СОАГС у людей старше 65 лет увеличивается на 20–40% по сравнению с молодыми взрослыми [38]. У каждого четвертого среди лиц старше 65 лет индекс апноэ превышает 10, при этом классические клинические симптомы апноэ сна у пожилых людей встречаются реже, чем у людей среднего возраста (в 0,5–1% случаев) [2].

Курение

В исследовании D. Wetter и соавт. показано, что пациентов с СОАГС среди курящих больше, чем среди некурящих (35% против 18%). В целом, курильщики имеют значительно больший риск нарушения дыхания во сне по сравнению с некурящими [39]. Курение ведет к изменению слизистой оболочки дыхательных путей, в частности, к ее отеку в ночное время, что облегчает развитие остановок дыхания. Этот феномен исчезает при прекращении курения, также элиминация монооксида углерода из крови приводит к лучшей оксигенации крови в ночное время [40, 41]

Промежуточный фенотип и определяющий его генотип

Существует все больше доказательств, что генетические факторы влияют на развитие СОАГС. В ряде случаев это патологическое состояние явно генетически детерминировано. Взаимодействие генов, которые влияют на ожирение, черепно-лицевую морфологию, возникновение дыхательных расстройств, дневную сонливость, могут воздействовать на экспрессию предрасположенности к СОАГС при «благоприятных» внешних факторах, в связи с чем СОАГС следует рассматривать как мультифакторное (полигенное) наследственное заболевание. В целом, около 35–40% всех случаев СОАГС можно объяснить генетическими факторами [42]. Так, ряд исследователей полагают, что наличие в семье родственников первой степени

родства, страдающих СОАГС, повышает риск развития этого заболевания у пробанда более чем в 2 раза по сравнению со среднепопуляционным [43]. Зная вклад генетических факторов в развитие СОАГС, клиницисту (терапевту, неврологу, сомнологу) проще понять патогенез этого сложного заболевания, которое может быть самостоятельной нозологией или частью более крупного синдрома, связанного с дыхательной, сердечно-сосудистой или эндокринной дисфункцией. Выявление генетических вариантов, связанных с увеличением риска СОАГС, должно привести к снижению заболеваемости, своевременной диагностике и лечению на ранних стадиях развития заболевания. Гены могут увеличивать риск развития СОАГС, по крайней мере, по четырем промежуточным путям патогенеза: 1) ожирение и метаболический синдром [42, 44]; 2) черепно-лицевая морфология [45]; 3) вентиляционный контроль и возникновение дыхательных расстройств [46]; 4) контроль сна и циркадианных ритмов сон-бодрствование [47]. Идентификация генов, которые определяют эти промежуточные фенотипы, очень важна, так как гены, предрасполагающие к этим состояниям, могут быть решающими и в формировании СОАГС [48].

В настоящее время существуют два основных подхода к проведению молекулярно-генетического исследования СОАГС: анализ генетических ассоциаций и линкадный анализ. Анализ генетических ассоциаций (исследование однонуклеотидных полиморфизмов – ОНП) в генах-кандидатах является ведущим подходом при изучении роли генетической составляющей в патогенезе мультифакторных заболеваний человека, при которых важнейшим фактором наследственной предрасположенности является совокупное действие комплекса генов, определяющих характер ключевых биохимических и иммунологических процессов в организме (особенности метаболизма, характер иммунного ответа, эффективность энергетических реакций и т.д.). Вычленение из общего «генетического фона» наиболее значимых «кандидатных» генов, оказывающих наиболее существенное влияние на вероятность развития СОАГС, и составляет сущность анализа ассоциаций [49]. В исследованиях такого типа обычно сравнивают геномы группы людей с СОАГС с геномами контрольной группы, включающей в себя аналогичных по возрасту, полу и другим признакам здоровых людей. Материалом для исследования являются образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) каждого участника исследования. Если удастся выявить варианты геномов (точнее, совокупность аллелей),

которые значимо чаще встречаются у людей с СОАГС, то говорят, что такой вариант связан, или ассоциирован, с болезнью. В отличие от методов, которые проверяют один или несколько конкретных участков генома, полногеномный поиск ассоциаций использует полную последовательность ДНК. Следует отметить, что этот подход к исследованиям не выявляет мутации, ставшие причиной СОАГС, а только более или менее значительную корреляцию с заболеванием или другим признаком. Если при сравнении те или иные аллели генов встречаются у людей с исследуемым фенотипом СОАГС значимо чаще, чем с другим фенотипом, то есть основания предполагать, что именно эти аллели ответственны за проявление этого фенотипа. Исследования мощности статистических тестов, применяемых для полногеномного поиска ассоциаций, показали, что этот способ лучше, чем другие, такие как исследование сцепления, подходит для обнаружения слабых генетических эффектов. Линкадный анализ – метод генетического картирования, основанный на прослеживании ко-сегрегации генов или генетических маркеров при передаче от родителей к потомкам в ряду поколений. Анализ сцепления представляет собой проверку наблюдаемой картины сегрегации признаков и генетических маркеров в родословной на соответствие определенной модели наследования. При этом рассчитываются вероятности «за» и «против» сцепления в данной семье [43].

В целом, ОНП являются наиболее распространенным типом полиморфизма в геноме человека, они позволяют точно выявить генетический маркер без предварительного знания гена-кандидата. Гены-кандидаты, ответственные за развитие СОАГС, в настоящее время находятся в процессе изучения (табл. 2).

Так, по данным исследования L.J. Palmer и соавт. [50], при скрининге генома пациентов с целью для выявления ассоциаций между ожирением и СОАГС показана роль нескольких генов-кандидатов на хромосомах 1p, 2p, 19p, ассоциированных с высоким ИАГ. На хромосомах 2q, 7q и 12q установлено наличие локусов, ассоциированных с высоким ИМТ. Однако после поправки на ИМТ только гены-кандидаты локусов на хромосомах 2p и 19p оказались ассоциированными с ИАГ. В то же время в исследованиях генома в афро-американских родословных выявлен только один ген на хромосоме 8q, ассоциированный с ИАГ после корректировки на ИМТ [51].

Одно из проведенных международных эпидемиологических исследований показало статисти-

Основные гены предрасположенности к развитию СОАГС

Фенотип	Кандидатный ген, кодирующий белок или фермент
Ожирение	<i>FTO</i> , ген рецептора 4 меланокортина, ген лептина, ген промеланокортина, ген меланоцистстимулирующего гормона, ген нейропептидазы Y, ген прогормон конвертазы, ген рецептора нейротрофического фактора TrkB, ген инсулинподобного фактора роста, ген глюкокиназы, ген аденозидеаминаза, ген фактора некроза опухоли α , ген глюкозо-регулируемого протеина, белок Агути (ASIP), ген β -адренорецептора, ген карбоксипептидазы E, ген резистина, ген грелина, ген адипонектина, ген транспортера гамма-аминомасляной кислоты, ген НАДФ-Н-оксидазы
Челюстно-лицевая морфология	Гомеобоксные гены класса 1, ген рецептора гормона роста, ген эндотелина-1, ген коллагенов 1 и 2 типа, ген фактора некроза опухоли α
Вентиляционный контроль	<i>RET</i> протоонкогены, <i>PHOX2B</i> , <i>HLADQB1*0602</i> , <i>HOX11L2</i> , <i>KROX 20</i> , ген рецептора тирозинкиназы, ген нейротрофического фактора роста (NGF), ген мозгового нейротрофического фактора роста (BDNF), ген глия-производного нейротрофического фактора роста (GDNF), ген тромбоцитарного фактора роста (PDGF), ген нейротрофического фактора 4, ген синтазы окиси азота (eNOS), ген рецептора ацетилхолина, ген дофаминергического рецептора, ген субстанции P, ген глутаминтранспептидазы, ген эндотелина 1, ген эндотелина 3, ген лептина, <i>EN 1</i> , <i>GSH 2</i> , ген серотонинового рецептора (<i>5-HT2A</i>)
Сон и контроль за циркадными ритмами	Ген орексина, ген фактора некроза опухоли α , ген лептина, ген рецептора меланокортина 4, ген аденозиндеаминазы

Примечание: *FTO* – ген, ассоциированный с жировой массой (fat mass and obesity associated); TrkB – В-киназа тропомиозинового рецептора (Troponomyosin receptor kinase B); NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФФ); *RET* – rearranged during transfection; *PHOX2B* – Paired-like home box 2b, *HLA* – человеческий лейкоцитарный антиген (Human Leucocyte Antigen); *EN 1* – Home box protein engrailed-1 gene, *GSH 2* – глутатион-синтаза 2 (glutathion synthetase 2), *5-HT2A* – серотониновый рецептор 2 А (5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A).

чески значимую взаимосвязь между носительством аллеля эpsilon-4 белка АРОЕ, участвующего в развитии болезни Альцгеймера и сердечно-сосудистых заболеваний, и наличием СОАГС у пациентов среднего возраста [52]. Другое исследование продемонстрировало, что различные генетические варианты гена IL-6, кодирующего провоспалительный цитокин – интерлейкин 6 (ИЛ-6), особенно носительство высокопродуцирующего аллеля С, могут способствовать развитию СОАГС даже у пациентов без избытка массы тела [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные результаты проведенных молекулярно-генетических исследований могут отражать гендерную и этническую неоднородность СОАГС, объясняться различиями в экологических воздействиях, влиянием генетических детерминант СОАГС и ожирения, а также другими факторами, нуждающимися в дальнейшем изучении. За последние два десятилетия значительно возросли наши знания по проблеме СОАГС как у детей, так и у взрослых, что привело к улучшению диагностики и лечения СОАГС. Последствия нарушений дыхания во сне могут быть разрушительными и не должны недооцениваться. Снижение кислородной сатурации крови, вызываемое нарушением дыхания во сне,

приводит к многочисленным проявлениям со стороны всех систем органов. На сегодняшний день не существует способов предупреждения заболевания. Следовательно, клиницисты и другие профессионалы здравоохранения должны поддерживать высокий уровень бдительности, особенно при отягощенном семейном анамнезе по СОАГС, выявлении промежуточных фенотипов СОАГС, детекции носительства мутаций в локусах генов-кандидатов, ответственных за предрасположенность к развитию СОАГС, помогая заболевшим людям и их семьям в поиске соответствующего способа лечения вместе со специалистом по нарушениям сна [54, 55, 56]. Учитывая широкую распространенность СОАГС и его социальную значимость, необходимо проводить его профилактику и диагностику. Борьба с СОАГС и его последствиями особенно важна, так как (в отличие от многих нозологических форм) адекватное лечение СОАГС способно не только снизить риск фатальных осложнений болезни, но и полностью устранить ее симптомы, проявляющиеся как в ночное, так и в дневное время суток.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in

- sleep apnea syndromes. *AmJRespirCareMed*. 1994; 150: 1738–45.
2. Тардов М.В. Храп и синдром обструктивного апноэ во сне. *Русский медицинский журнал*. 2011; 19 (6): 415–9.
 3. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне. *Эйдос Медиа: М.*, 2002: 310 с.
 4. Lavie P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev*. 2008; 12 (1): 5–17.
 5. Gastaut H., Tassinari C.A., Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 1965; 112 (6): 568–579.
 6. Jung R., Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *ProgrBrainRes*. 1967; 18: 141–59.
 7. Свиричев Ю.В., Коростовцева Л.С., Звартау Н.Э., и др. Синдром обструктивного апноэ во сне как медико-социальная проблема. *Артериальная гипертензия*. 2008; 14 (S1-2): 127–34.
 8. Lindberg E., Elmasry A., Gislason T., et al. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am J RespirCrit Care Med*. 1999; 159: 6024–7.
 9. Marin J.M., Gascon J.M., Carrizo S., Gispert J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population. *IntJEpidemiol*. 1997; 26: 381–6.
 10. Ротарь О.П., Свиричев Ю.В., Звартау Н.Э. и др. Распространенность синдрома апноэ/гипопноэ во сне среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Бюлл. научн.-исслед. ин-та кардиологии им. В.А. Алмазова*. 2004; 2 (1): 91–4.
 11. Deegan P.C., McNicholas W.T. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1996; 9: 117–24.
 12. Полуэктов М.Г. Синдром обструктивных апноэ во сне: современные представления и роль. *Ожирение и метаболизм*. 2005; 1: 2–7.
 13. Christopher D.W.H., Crosby J.H., Mullins R.L., et al. Casecontrol study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax*. 2000; 55: 736–40.
 14. Бузунов Р.В., Ерошина В.А. Зависимость тяжести синдрома обструктивного апноэ во время сна от увеличения массы тела после возникновения у пациентов симптома храпа. *Терапевтический архив*. 2004; 76(3): 59–62.
 15. Gami A.S., Caples S.M., Somers V.K. Obesity and obstructive sleep apnea. *EndocrinolMetab Clin North Amer*. 2003; 32: 869–94.
 16. Young T., Evans L., Finn L. et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997; 20: 705–6.
 17. Шульмин А.В., Шнайдер Н.А., Садыкова А.В., Мельников Г.Я. Дифференциальная диагностика синдрома обструктивного апноэ сна с криптогенной эпилепсией, качество жизни. *Сибирское медицинское обозрение*. 2008; 1 (49): 75–8.
 18. Колядич Ж.В., Макарина-Кибак Л.Э., Затолока Д.А., и др. Синдром обструктивного апноэ сна: половые различия. *Оториноларингология Восточная Европа*. 2012; 4 (9): 49–54.
 19. Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Klauber M.R., et al. Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991; 14 (6): 486–95.
 20. Young T., Peppard P.E. Clinical presentation of OSAS: gender does matter. *Sleep*. 2005; 28: 293–5.
 21. Young T., Shahar E., Nieto F.J. et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 893–900.
 22. Shepertycky M.R., Banno K., Kryger M.H. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2005; 28: 309–14.
 23. Кантимирова Е.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Алексеева О.В. Нарушения сна у женщин. *Проблемы женского здоровья*. 2014; 9 (4): 57–62.
 24. Richman R.M., Elliott L.M., Burns C.M. et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in an obese female population. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994; 18: 173–7.
 25. Bixler E.O., Papaliaga M.N., Vgontzas A.N. et al. Women sleep objectively better than men and the sleep of young women is more resilient to external stressors: effects of age and menopause. *J Sleep Res*. 2009; 18: 221–8.
 26. Freedman R.R., Roehrs T.A. Sleep disturbance in menopause. *Menopause* 2007; 14 (5): 826–9.
 27. Кузнецов Д.И., Кузнецова И.В. Синдром обструктивного апноэ во сне и менопаузальный переход. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (6): 18–24.
 28. Li K.K., Kushida C., Powell N.B., et al. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far East Asian and white men. *Laryngoscope*. 2000; 110: 1689–93.
 29. Li K.K., Powell N.B., Kushida C., et al. A comparison of Asian and white patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1999; 109: 1937–40.
 30. Liu Y., Lowe A.A., Zeng X., et al. Cephalometric comparisons between Chinese and Caucasian patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2000; 117: 479–85.
 31. Решетников С.В., Решетникова О.В., Решетников В.Н. Носовая обструкция и насыщение крови кислородом у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Российская ринология*. 2010; 18 (3): 61.
 32. Колядич Ж.В., Тишкевич Е.С., Головачева О.И., Буценко Т.Н. Анатомические особенности орофарингеальной области как предрасполагающий фактор синдрома обструктивного апноэ во сне. *Оториноларингология Восточная Европа*. 2014; 4 (17): 8–12.

33. Рогинский В.В., Дубин С.А., Комелягин Д.Ю., и др. Устранение синдрома обструктивного апноэ во сне у детей с деформациями лицевого скелета методом компрессионного-дистракционного остеосинтеза. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2006; 5 (1–2): 3–5.
34. Mathur R., Douglas N.J. Family studies in patients with the sleep apnea hypopnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1995; 122: 174–8.
35. Абашидзе Э.А. Случай обструктивного апноэ сна у ребенка в возрасте 6 лет. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (2): 166–8.
36. Anuntasree W., Rookkapan K., Kuasirikul S., Thongsuksai P. Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors. *Pediatric Pulmonology*. 2001; 32: 222–7.
37. Намазова-Баранова Л.С., Вашакмадзе Н.Д., Геворкян А.К., и др. Синдром обструктивного апноэ во сне у детей с мукополисахаридозом II типа (синдромом Хантера). *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (6): 76–81.
38. Young T., Peppard P.E., Cottle D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165: 1217–39.
39. Wetter D.W., Young T., Bidwell T. et al. Smoking as a risk factor for sleep – disordered breathing. *Arch. InternMed*. 1994; 154: 2219–24.
40. Соловьева И.А., Собко Е.А., Ищенко О.П., и др. Влияние табакокурения на клинико-функциональные показатели и маркеры системного воспаления у больных бронхиальной астмой тяжелого течения. *Терапевтический архив*. 2015; 3: 27–33.
41. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Родионова О.В., и др. Табакокурение и функциональное состояние респираторной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; 6 (90): 75–8.
42. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E., et al. A whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet*. 2003; 72: 340–50.
43. Gislason T., Johannsson J.H., Haraldsson A., et al. Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 833–8.
44. Щербакова М.Ю., Порядина Г.И., Ковалева Е.А. Проблема ожирения в детском возрасте. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 7: 74–82.
45. Wilkie A.O., Morriss-Kay G.M. Genetics of craniofacial development and malformation. *NatRevGenet* 2001; 2: 458–68.
46. Колядич Ж.В., Макарина-Кибак Л.Э., Пашкевич С.Г., и др. Медуллярные хемочувствительные структуры и симптоматика синдрома обструктивного апноэ сна. *Оториноларингология Восточная Европа*. 2013; 1 (10): 62–73.
47. Кельмансон И.А. Экологические и клинико-биологические аспекты нарушений циркадианных ритмов сон-бодрствования у детей и подростков. *Биосфера*. 2015; 7 (1): 131–45.
48. Pillar G, Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J RespirCrit Care Med*. 1995; 151: 688–91.
49. Altmüller J., Palmer L.J., Fischer G., et al. Genomewide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find. *Am J Hum Genet*. 2001; 69 (5): 936–50.
50. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E. et al. A whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet*. 2003; 72: 340–50.
51. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E.K. et al. Whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity in African American families. *Am J RespirCritCare Med*. 2004; 169: 1314–21.
52. Cottlieb D.S., DeStefano A.L., Foley D.J., et al. APOE epsilon 4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: the Sleep Heart Health Study. *Neurology*. 2004; 63(4): 664–8.
53. Zhang X., Liu R.Y., Lei Z., et al. Genetic variants in interleukin-6 modified risk of obstructive sleep apnea syndrome. *InternationalJ. MolecularMed*. 2009; 23(4): 485–93.
54. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю. Синдром апноэ-гипопноэ во сне в клинической практике. *Казанский медицинский журнал*. 2012; 93 (6): 932–4.
55. Олейников В.Э., Сергацкая Н.В. Нарушения углеводного обмена и синдром обструктивного апноэ во сне. *Терапевтический архив*. 2012; 10 (84): 113–8.
56. Шнайдер Н.А., Алексеева О.В., Кантимирова Е.А., и др. Клиническое наблюдение синдрома обструктивного апноэ сна у 69-летнего мужчины с ночной артериальной гипертензией и ночными эпилептическими приступами. *Известия Самарского научного центра Российской Академии наук*. 2014; 5 (4): 1354–60.

References

1. American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *AmJRespirCareMed*. 1994; 150: 1738–45.
2. Tardov M. Snoring and obstructive sleep apnea. *Russian Medical Journal*. 2011; 19 (6): 415–9.
3. Vein A.M., Eligulashvili T.S., Poluektov M.G. Sleep apnea syndrome. *Eidos Media: Moscow*, 2002: 310.
4. Lavie P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev*. 2008; 12 (1): 5–17.
5. Gastaut H., Tassinari C.A., Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodic manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 1965; 112 (6): 568–79.
6. Jung R., Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *ProgrBrainRes*. 1967; 18: 141–59.
7. Sviryaev J.V., Korostovtseva L.S., Zvartau N.E., et al. Obstructive sleep apnea as a medical and social problem. *Hypertension*. 2008; 14 (S1–2): 127–34.

8. Lindberg E., Elmasry A., Gislason T., et al. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 6024–7.
9. Marin J.M., Gascon J.M., Carrizo S., Gispert J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population. *Int J Epidemiol.* 1997; 26: 381–6.
10. Rotar O.P., Sviryaev J.V., Zvartau N.E., et al. Prevalence of sleep apnea / hypopnea among patients with cardiovascular disease. *Bulletin of Scientific Research Institute of Cardiology named after V.A. Almazov.* 2004; 2 (1): 91–4.
11. Deegan P.C., McNicholas W.T. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 1996; 9: 117–24.
12. Poluektov M.G. Obstructive sleep apnea: modern concepts and role. *Obesity and Metabolism.* 2005; 1: 2–7.
13. Christopher D.W.H., Crosby J.H., Mullins R.L., et al. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax.* 2000; 55: 736–40.
14. Buzunov R.V., Eroshina V.A. Dependence of severity of obstructive sleep apnoea syndrome on body mass gain in patients after emergence of snoring symptom. *Ter Arkh.* 2004; 76(3): 59–62.
15. Gami A.S., Caples S.M., Somers V.K. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Amer.* 2003; 32: 869–94.
16. Young T., Evans L., Finn L. et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* 1997; 20: 705–6.
17. Shulmin A.V., Shnayder N.A., Sadykova A.V., Melnikov G.Y. Differential diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome with cryptogenic epilepsy, quality of life. *Siberian Med Rev.* 2008; 1 (49): 75–8.
18. Kaliadzich Z.V., Makarina-Kibak L.E., Zatoloka D.A., et al. Obstructive sleep apnea syndrome: sex differences. *Otorhinolaryngology Eastern Europe.* 2012; 4 (9): 49–54.
19. Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Klauber M.R., et al. Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep.* 1991; 14 (6): 486–95.
20. Young T., Peppard P.E. Clinical presentation of OSAS: gender does matter. *Sleep.* 2005; 28: 293–5.
21. Young T., Shahar E., Nieto F.J. et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 893–900.
22. Sheperdycky M.R., Banno K., Kryger M.H. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2005; 28: 309–14.
23. Kantimirova E.A., Shnayder N.A., Petrova M.M., Alekseeva O.V. Sleep disorders in women. *Problems of women health.* 2014; 9 (4): 57–62.
24. Richman R.M., Elliott L.M., Burns C.M. et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in an obese female population. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994; 18: 173–7.
25. Bixler E.O., Papaliaga M.N., Vgontzas A.N. et al. Women sleep objectively better than men and the sleep of young women is more resilient to external stressors: effects of age and menopause. *J Sleep Res.* 2009; 18: 221–8.
26. Freedman R.R, Roehrs T.A. Sleep disturbance in menopause. *Menopause* 2007; 14 (5): 826–9.
27. Kuznetsov D.I., Kuznetsova I.V. Obstructive sleep apnea and the menopausal transition. *Consilium Medicum.* 2013; 15 (6): 18–24.
28. Li K.K., Kushida C., Powell N.B., et al. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far East Asian and white men. *Laryngoscope.* 2000; 110: 1689–93.
29. Li K.K., Powell N.B., Kushida C., et al. A comparison of Asian and white patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1999; 109: 1937–40.
30. Liu Y., Lowe A.A., Zeng X., et al. Cephalometric comparisons between Chinese and Caucasian patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000; 117: 479–85.
31. Reshetnikov S.V., Reshetnikova O.V., Reshetnikov V.N. Nasal obstruction and oxygen saturation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Russian Rhinology.* 2010; 18 (3): 61.
32. Kolyadich J.V., Tishkevich E.S., Golovacheva O.I., Butsenko T.N. The anatomical features of the oropharyngeal region as a predisposing factor for obstructive sleep apnea. *Otorhinolaryngology Eastern Europe.* 2014; 4 (17): 8–12.
33. Roginskii V.V., Dubin S.A., Komelyagin D.Y., et al. Elimination of obstructive sleep apnea in children with deformations of the facial skeleton by compression-distraction osteosynthesis. *Pediatric Dentistry and Prevention.* 2006; 5 (1–2): 3–5.
34. Mathur R., Douglas N.J. Family studies in patients with the sleep apnea hypopnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 174–8.
35. Abashidze E.A. The case of obstructive sleep apnea in a child aged 6 years. *Current Pediatrics.* 2012; 11 (2): 166–8.
36. Anuntaseree W., Rookkapan K., Kuasirikul S., Thongsuksai P. Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors. *Pediatric Pulmonology.* 2001; 32: 222–7.
37. Namazova-Baranova L.S., Vashakmadze N.D., Gevorkyan A.K., et al. Obstructive sleep apnea in children with MPS type II (Hunter syndrome). *Pediatric pharmacology.* 2013; 10 (6): 76–81.
38. Young T., Peppard P.E., Cottle D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1217–39.
39. Wetter D.W., Young T., Bidwell T. et al. Smoking as a risk factor for sleep – disordered breathing. *Arch. Intern Med.* 1994; 154: 2219–24.

40. Solovieva I.A., Sobko E.A., Ishchenko O.P., et al. Effect of smoking on clinical and functional parameters and markers of systemic inflammation in patients with severe asthma. *Therapeutic Archives*. 2015; 3: 27–33.
41. Antonov V.N., Ignatova G.L., Rodionova O.V., et al. Smoking and functional state of the respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Siberian medical review*. 2014; 6 (90): 75–8.
42. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E., et al. A whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet*. 2003; 72: 340–50.
43. Gislason T., Johannsson J.H., Haraldsson A., et al. Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 833–8.
44. Shcherbakova M.Y., Poryadina G.I., Kovaleva E.A. Obesity in childhood. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2010; 7: 74–82.
45. Wilkie A.O., Morriss-Kay G.M. Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Genet*. 2001; 2: 458–68.
46. Kolyadich J.V., Makarina-Kibak L.E., Pashkevich S.G., et al. Medullar chemosensitive structures and symptoms of obstructive sleep apnea. *Otorhinolaryngology of Eastern Europe*. 2013; 1 (10): 62–73.
47. Kelmanson I.A. Environmental, clinical and biological aspects of circadian rhythms disorders in children and adolescents. *Biosphere*. 2015; 7 (1): 131–45.
48. Pillar G, Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 688–91.
49. Altmüller J., Palmer L.J., Fischer G., et al. Genomewide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find. *Am J Hum Genet*. 2001; 69 (5): 936–50.
50. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E. et al. A whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet*. 2003; 72: 340–50.
51. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E.K. et al. Whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity in African American families. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 1314–21.
52. Cottlieb D.S., DeStefano A.L., Foley D.J., et al. APOE epsilon 4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: the Sleep Heart Health Study. *Neurology*. 2004; 63(4): 664–8.
53. Zhang X., Liu R.Y., Lei Z., et al. Genetic variants in interleukin-6 modified risk of obstructive sleep apnea syndrome. *International J. Molecular Med*. 2009; 23(4): 485–93.
54. Khamitov R.F., Palmova L.Y. Sleep apnea in real clinical practice. *Kazan Medical Journal*. 2012; 93 (6): 932–4.
55. Oleynikov V.E., Sergatskaya N.V. Carbohydrate metabolism disorder and sleep apnea. *Therapeutic Archives*. 2012; 84 (10): 113–8.
56. Shnayder N.A., Alekseeva O.V., Kantimirova E.A., et al. Case report of obstructive sleep apnea in 69-year old man with night arterial hypertension and night seizures. *The Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2014; 5 (4): 1354–60.

Статья поступила 15.01.2015. Принята к печати 10.06.2015.