

ЛЕКЦИИ

© МАЙБОРОДА А.А. – 2016
УДК: 616.89-008.441.13

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ПОЛА: НОРМА И ПАТОЛОГИЯ

Аскольд Александрович Майборода

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. В лекции рассматриваются вопросы дифференцировки пола человека. Подробно представлены генотипическое определение и дифференцировка пола в процессе развития в норме и патологии. Уделено внимание особенностям генов и мейоза Y-хромосомы, а также вопросам инактивации X-хромосомы. Представлены варианты гермафродитизма. Автор рассматривает ряд патологических состояний, связанных с дифференцировкой пола, в том числе синдром ломкой X-хромосомы, синдром Шерешевского-Тернера, синдром тестикулярной феминизации и др.

Ключевые слова: дифференцировка пола, прононада, эмбриональная гонада, гермафродитизм, псевдогермафродитизм, азооспермия, дизгинезия яичников, синдром ломкой X-хромосомы, комптомелическая дисплазия, синдром Шерешевского-Тернера, синдром тестикулярной феминизации.

DIFFERENTIATION OF SEX: NORMA AND PATHOLOGY

A.A. Mayboroda

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The lecture deals with the differentiation of human sex. Details are presented: genotypical sex determination and differentiation in the development process in health and disease. Attention is paid to the features of meiotic genes and Y-chromosome, as well as to the inactivation of the X chromosome. Variants of hermaphroditism are presented. The author considers a number of pathological conditions, associated with sex differentiation, including Fragile X-chromosome, Turner's syndrome, and others.

Key words: differentiation of sex, prononada, embryonic gonad, hermaphroditism, pseudohermaphroditism, azoospermia, dizgineziya ovarian syndrome, fragile X-chromosome komptomelicheskaya dysplasia, Turner's syndrome.

Генотипическое определение и дифференцировка пола в процессе развития

Различия в хромосомных наборах самцов (XY) и самок (XX) млекопитающих были показаны еще на заре развития генетики. Это открытие позволило сформулировать простое решение проблемы определения пола и соотношения полов при рождении:

$$\begin{array}{l} XX \times XY \\ F_1 \quad XX, XY, XX, XY, XY \\ \quad \quad 2XX : 2XY \\ \quad \quad 1 : 1 \end{array}$$

Таким образом, генотипическое определение пола происходит в момент, когда гаметы сливаются и образуется зигота. Но процесс дифференцировки признаков пола происходит в эмбриональном периоде и находится под контролем взаимодействующих генов.

Вначале формируется прогонада (эмбриональная гонада) – закладка половых желез. Формирование закладок половой железы происходит до 4-й недели эмбриогенеза. На начальном этапе оно обеспечивается одной X-хромосомой, поэтому идет одинаково у эмбрионов с хромосомным набором XX, XY, X0. Прогоната морфологически неразличима у XX, XY и X0 эмбрионов. У человека эмбриональная закладка гонад бисексуальна и состоит из одинаковых зачатков, независимо от пола будущего организма. В них одновременно присутствуют мезонефрические (мюллеровы) и парамезонефрические (вольфовы протоки) – зачатки половых путей самцов и самок.

Дифференцировка закладок в половые железы и половые органы происходит с 4 по 12 неделю эмбрионального развития и зависит от второй половой хромосомы.

Присутствие Y-хромосомы в генотипе XY определяет развитие прогонады в семенники, а не в яичники (рис. 1). Ген *TDF* (testis – determining factor) направляет развитие по мужскому типу. Через 6 недель при наличии Y-хромосомы с геном *TDF* медуллярная ткань формирует типичные яички с семенными канальцами и клетками Лейдига, которые секретуют тестостерон. Сперматогонии, происходящие из первичных половых клеток, располагаются вдоль стенок семенных канальцев вокруг опорно-трофических клеток Сертоли.

Клетки Лейдига секретуют тестостерон, стимулирующий формирование мезонефрических протоков в мужские половые протоки. Клетки Сертоли производят антимюллеровский фактор, подавляющий образование парамезонефрического протока. Ген *SRY* (sex – determining region on the-Y) располагается на границе псевдоаутосомного участка в Y-хромосоме (рис. 1 и 2). *SRY* недолго экспрессируется в начале внутриутробного развития, считают, что он кодирует фактор транскрипции. По критериям генетики ген *SRY* эквивалентен гену *TDF*.

Присутствие второй X-хромосомы в генотипе XX стимулирует развитие коркового вещества первичной гонады в яичник, а парамезонефрических протоков в матку, яйцевод и верхнюю часть влагалища. С 8^{ой} недели гестации корковое вещество гонады начинает дифференцироваться в яичник. В фолликулах появляются овогонии. К началу 3-го месяца гестации овогонии входят в первое деление мейоза; процесс мейоза останавливается на стадии овоцита первого порядка, которое сохраняется до полового созревания. У девочек регрессирует медуллярное вещество гонады и мезонефрические протоки (рис. 1).

При отсутствии второй половой X или Y-хромосомы гонады не дифференцируются и зарастают соединительной тканью. Внутренние и наружные половые органы имеют женский тип и остаются недоразвитыми.

Для дифференцировки яичников необходимы две X-хромосомы. У женщин с синдромом Шерешевского-Тернера – (45,X) происходит нормальное развитие яичников, но нарушено их формирование, что и приводит к дизгинезии яичников, которые зарастают соединительной тканью. Несмотря на высокую летальность эмбрионов с кариотипом 45,X во время внутриутробного развития (самый большой процент спонтанных абортос среди всех гетероплоидий по половым хромосомам), рожденные с моносомией по X-хромосоме проявляют полную совместимость с жизнью после родов. Более 99% беременностей с кариотипом 45,X спонтанно прерываются. Остается невыясненной частота высокой утраты X- или Y-хромосомы, хотя и очевидно, что эта утрата происходит по причине хромосомной ошибки у отца. Хочется подчеркнуть еще одну очевидность: утраченные

гены, ответственные за фенотип синдрома Шерешевского-Тернера, должны находиться как в X-, так и в Y-хромосоме.

С X-хромосомой сцеплен ген *ATRX* в Xq13,3, мутации в котором вызывают синдром умственной отсталости, вариантную инверсию пола и половые аномалии у особей XY, проявляющиеся неопущением яичек и микропенисом.

В процесс дифференцировки гонад, т.е. в преобразование первичной гонады в семенник или в яичник, вовлечено кроме половых множество аутосомных генов.

Ген *DAX1* расположен в Xp21,3 и кодирует фактор транскрипции, который играет дозочувствительную роль в определении пола гонад. Избыток *DAX1*, вызванный дупликацией, подавляет нормальное функционирование гена *SRY* и приводит к формированию яичников.

Ген *SOX9* в хромосоме 17q в норме экспрессируется в раннем эмбриогенезе в половых гребешках и необходим как дополнительный элемент для нормального образования семенников. При отсутствии одной копии гена *SOX9* семенники не формируются, и развитие идет по яичниковому пути. Дупликация *SOX9* приводит к инверсии пола при кариотипе XX, т.е. избыток гена *SOX9*, даже при отсутствии *SRY*, может приводить к образованию семенника. В то же время в случае мутации в гене *SOX9* возникает аутосомно-доминантное заболевание – комптомелическая дисплазия. Около 75% пациентов с кариотипом 46,XY имеют инверсию пола и фенотипически выглядят как девочки.

Ген *WT1* расположен в 11p13 и кодирует фактор транскрипции, участвующий во взаимодействии клеток Сертоли и Лейдига в мужских гонадах. Доминантные мутации *WT1* нарушают нормальное развитие семенников.

Ген *FOXL2* расположен в 3q23. Мутации в гене, обнаруженные у пациентов с синдромом блефарофимоза, птоза и обратного эпиканта, проявляются вариациями от дизгенезии яичников до преждевременного старения яичников.

Y-хромосома: гены и особенности мейоза

Y-хромосома содержит немного генов, большинство из которых ответственны за развитие гонад и половой системы. Структура Y-хромосомы определена на геномном и молекулярном уровнях. В ней картированы: псевдоаутосомные области; гены, участвующие в определении пола (*SRY*, *TDF*); гены, ответственные за факторы азооспермии (*AZFa*, *AZFb*, *AZFc*), за сперматогенез (*USP9Y*) и др. (рис. 2).

Псевдоаутосомные области. В мужском мейозе X- и Y-хромосомы нормально спариваются сегментами на концах p-плеча и рекомбинируют. Спариваемые сегменты обозначены как псевдоаутосомные области X- и Y-хромосом. Эти участки идентичны друг другу и подвергаются гомологичной рекомбинации. Второй псевдоаутосомный сегмент расположен на теломерных участках q-плеча X- и Y-хромосом.

В норме X- и Y-хромосомы обмениваются генетическим материалом в первом делении мейоза в пределах псевдоаутосомных областей (рис. 3). Иногда, с частотой 1 случай на 20 тыс. родов, рекомбинация происходит за пределами псевдоаутосомной области p-плеча половых хромосом и приводит к двум редким аномалиям: мужчины – XX и женщины – XH. Если рекомбинация происходит ниже псевдоаутосомной границы, последовательности *SRY* и *TDF* могут транслоцироваться с H- на X-хромосому. Сперматозоид, содержащий такую X-хромосому, приводит к формированию XX-мужчины. Но если произойдет оплодотворение сперматозоидом, H-хромосома которого потеряла участок *SRY*, формируется женщина с генотипом XY (рис. 4).

Мужчины XX, *SRY*⁺ и женщины XY, *SRY*⁻ всегда бесплодны. Бесплодие у мужчин частично можно объяснить отсутствием локусов факторов азооспермии (*AZFa*, *AZFb*, *AZFc*), которые содержатся на Y-хромосоме и необходимы для нормального сперматогенеза. Бесплодие женщин XY, *SRY*⁻ объясняется отсутствием второй X-хромосомы.

Гены, ответственные за факторы азооспермии (*AZF*). Азооспермия – это отсутствие в сперме сперматозоидов, а олигозооспермия – снижение числа сперматозоидов. Показано, что на q-плече Y-хромосомы располагается несколько генов, отвечающих за факторы азооспермии (рис. 2). Эти гены представлены тремя неперекрывающимися областями (*AZFa*, *ASFB*, *ASFc*). В частности, область *ASFc* содержит ген *DAZ* (deleted in azoospermia). Ген *DAZ* экспрессируется только в премейотических половых клетках. Делеции в области *ASFc* с участием гена *DAZ* являются причиной

азооспермии с частотой 1 на 4000 мужчин и вызваны рекомбинациями. Менее частые делеции *AZFa* и *ASFB* также вызваны рекомбинациями. Подсчитано, что делеции в g-плече Y-хромосомы в 10% случаев связаны с азооспермией, а 6% – с выраженной олигозооспермией. Принято считать, что, по крайней мере, часть дефектов в сперматогенезе связано с вышеуказанными делециями, ибо описана точечная мутация в гене *USP9Y* (рис. 2), нарушающая нормальный сперматогенез. Таким образом, мужчин с бесплодием следует кариотипировать, а в некоторых случаях – проводить молекулярное исследование H-хромосом.

X-хромосома: инактивация, синдром ломкой хромосомы

Инактивация X-хромосомы. Достоверно установлено, что в соматических клетках здоровых женщин одна X-хромосома инактивируется в начале эмбрионального развития. Инактивация X-хромосомы уравнивает экспрессию генов этой хромосомы у двух полов. В норме существует равная вероятность того, что клетки инактивируют X-хромосому, полученную от матери либо от отца. В ранней зиготе активны обе X-хромосомы. В течение первой недели эмбриогенеза под влиянием центра X-инактивации в полосе Xq13 определяется, какая из X-хромосом будет инактивирована. Такая хромосома становится неактивной X-хромосомой у всех клеточных потомков, формируя тельце Барра в интерфазном ядре.

У пациентов с дополнительной X-хромосомой все X-хромосомы, кроме одной, инактивируются. Поэтому соматические клетки как у мужчин, так и у женщин, имеют одну активную X-хромосому независимо от общего числа X- или Y-хромосом (XX, XXX, XXXX, XXU и др.) (рис. 5).

Детальные исследования последних лет подтвердили предположение о том, что не все гены в X-хромосоме подвергаются инактивации (рис. 6). На основании анализа экспрессии практически всех генов X-хромосомы показано, что, по крайней мере, 15% генов избегают инактивации и экспрессируют как в активных, так и в неактивных X-хромосомах. Еще для 10% генов показана переменная инактивация, т.е. инактивация у одних женщин и отсутствие инактивации у других. Большинство генов, избегающих инактивации, расположены на Xp плече (рис. 6).

Генетическая и эпигенетическая регуляция X-инактивации. Интенсивное исследование инактивированных X-хромосом позволило картировать центр X-инактивации, который содержит ген *XisT* (рис. 6). Ген специфической транскрипции инактивированной X-хромосомы оказался ключевым управляющим локусом X-инактивации. Ген *XisT* экспрессируется только в аллеле на неактивной X-хромосоме, на активной X-хромосоме он отключен как в мужских, так и в женских клетках. Продуктом гена *XisT* является РНК, которая не кодирует белок и остается в тесной ассоциации с неактивной X-хромосомой. Хотя точный механизм действия гена *XisT* неизвестен, тот факт, что X-инактивация не может происходить в его отсутствие, выдвигает ген *XisT* на роль генетического центра регуляции X-инактивации.

Среди эпигенетических характеристик X-неактивных хромосом, кроме телец Барра, показано существенное метилирование промоторов многих генов в неактивной X-хромосоме, которое связано с моделированием гистонового кода. В частности, содержание гистона *masoH2A* многократно возрастает в неактивном хроматине и позволяет различать различные варианты генотипов (рис. 5).

Синдром ломкой X-хромосомы. Наиболее частая наследуемая форма умственной задержки у мужчин и женщин и вторая после синдрома Дауна среди всех причин умственной отсталости у мужчин получила определение синдромом ломкой X-хромосомы.

Цитогенетически на участке Xq273 выявляется «ломкое место», в котором хроматин не конденсируется в митозе и четко визуализируется при ДНК-тестировании (рис. 6).

Генетический анализ показал, что заболевание вызывается значительным увеличением числа повторов триплета ЦГТ в нетранслирующей области первого экзона гена *FMR1* (ген ломкости и умственности отсталости). Нормальное количество повторов – до 60, у пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы обнаруживается до нескольких тысяч повторов. Выявлено, что более 200 повторов ведут к избы-

точному метилированию цитозина в промоторе гена *FMR1*. Избыточное метилирование создает препятствие копированию и конденсации хроматина, к созданию «ломкого» места в хромосоме. У пациентов с частотой от 60 до 200 повторов триплета ЦГГ наблюдается промежуточный этап премутации синдрома ломкой X-хромосомы. Экспансия (увеличение числа триплетов и, как следствие, их удлинение в пределах гена) приводит к полной мутации гена при более 200 копиях повтора в ходе гаметогенеза у женщин и почти никогда у мужчин. У потомства носителей премутации может развиться неврологическое заболевание в виде мозжечковой дисфункции, известное как синдром тремора/атаксии, сцепленной с X-хромосомой. У четверти женщин-носителей премутаций развивается раннее истощение яичников.

Тестирование на синдром ломкой X-хромосомы при дифференциальной диагностике умственной отсталости у мужчин и женщин является наиболее частым показанием для ДНК-анализа.

Пузырный занос и тератомы яичников. Пузырный занос – это вариант аномальной беременности, в процессе которой плацента преобразуется в массу тканей, имеющих сходство с виноградной гроздью (гидатиформная киста). При этом эпителий ворсин хориона разрастается, а строма подвергается кистозному перерождению.

Различают варианты пузырного заноса, отличающиеся цитогенетически и по участию плаценты и (или) тканей эмбриона.

Большинство пузырных заносов имеют кариотипы 46,XX, все хромосомы при этом имеют отцовское происхождение. Пузырные заносы такого типа возникают, когда один сперматозоид с хромосомным набором 23,X оплодотворяет яйцеклетку, не содержащую ядра, а удвоенное хромосомное происхождение.

Клетки пузырного заноса являются источником хориокарцином, то есть злокачественных опухолей, происходящих из аномальной плодной ткани.

При варианте пузырного заноса с кариотипом 46,XX, содержащего только материнские хромосомы, возникают тератомы яичника, доброкачественные опухоли.

Регистрируется вариант неполного пузырного заноса, при котором клетки триплоидны и в большинстве случаев (около 2/3) дополнительный комплект хромосом имеет отцовское происхождение. Сравнение случаев отцовского и материнского происхождения хромосом показывает, что развитие плода всегда серьезно нарушено, но характер дефектов различается. Участие отцовского набора приводит к выраженному развитию трофобласта и вялому развитию эмбриона. Участие материнского набора – к замедлению роста плода с фибризированной плацентой.

Варианты гермафродитизма

Различают истинный гермафродитизм и псевдогермафродитизм.

Истинный гермафродитизм означает присутствие в гонадах как яичниковой, так и тестикулярной ткани на фоне аномалий половых органов. **Псевдогермафродиты** имеют в гонадах ткань только одного пола. В этой связи выделяют женский и мужской псевдогермафродитизм.

Женские псевдогермафродиты имеют кариотип 46,XX с нормальной яичниковой тканью, но с неоднозначными или мужскими наружными половыми органами. Женский псевдогермафродитизм обычно вызван врожденной гиперплазией коры надпочечников. При врожденной гиперплазии коры надпочечников возможен дефект в любом из большого числа ферментов, но чаще других выявляется недостаточность 21-гидроксилазы (с частотой 1 на 12500 новорожденных). Недостаточность 21-гидроксилазы блокирует нормальный путь синтеза глюко- и минералокортикоидов. Возникает избыточное количество предшественников кортикоидов, кото-

рые переходят на путь биосинтеза андрогенов, вызывая аномально высокий уровень андрогенов у плодов обоих полов. У девочек формирование яичников происходит нормально, но избыточная продукция андрогенов вызывает маскулинизацию наружных гениталий с увеличением клитора и слиянием половых губ, формируя подобие мошонки. Мальчики имеют нормальные половые органы.

Очень важно подчеркнуть, что среди пациентов с недостаточностью 21-гидроксилазы 25% имеют простую вирильную форму, а 75% имеют сольтерную форму болезни. Сольтерная форма вызвана дефицитом минералокортикоидов, клинически тяжелая и приводит к ранней смерти.

При **мужском гермафродитизме** гонады представлены исключительно семенниками, имеет место неполная маскулинизация внутренних половых протоков и наружных гениталий. Разнообразные причины лежат в основе развития псевдогермафродитизма у лиц с кариотипом 46,XY: нарушение формирования семенника в эмбриональном периоде развития, аномалии гонадотропинов, наследственные нарушения биосинтеза и метаболизма тестостерона и аномалии андрогенных клеток-мишеней.

Иллюстративным примером среди различных форм мужского гермафродитизма может служить вариант аномалий андрогенных рецепторов у мужчин с кариотипом 46,XY, известный как синдром нечувствительности к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации).

Хотя клетки Лейдига нормально выделяют тестостерон, нечувствительность к нему вызвана отсутствием андрогенных рецепторов в клетках-мишенях. В норме белок рецептора кодируется аллелями в локусе X-сцепленного рецептора андрогенов. Белок рецептора образует комплекс с тестостероном. Комплекс «рецептор-тестостерон» стимулирует транскрипцию генов, необходимых для дифференцировки в мужском направлении.

У пациентов с мужским кариотипом с внешне нормальными женскими наружными половыми органами, но слепым влагалищем отсутствует матка и фаллопиевы трубы. Семенники располагаются в пределах живота или паховых каналов (рис. 7). Встречаемость нечувствительности к андрогенам около 1 на 20 тыс. новорожденных.

Таким образом, различные виды нарушений дифференцировки пола встречаются в популяции и должны быть хорошо известны врачам и биологам.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разработал концепцию и дизайн исследования и написал рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 27.12.2015 г.



Рис. 7. У человека с кариотипом 46XY женское строение фигуры, женские вторичные половые признаки. Синдром нечувствительности к андрогенам. (L. Pinsky, McGill University, Montreal.)

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. – Т. 3. – М.: Мир, 1994. – 506 с.
2. Корочкин Л.И. Биология индивидуального развития – М.: Изд-во МГУ, 2002. – 264 с.
3. Льюин Б. Гены. – М.: Бином, 2011. – 896 с.
4. Льюин Б., Кассимерис Л., Линганпа В.П. и др. Клетки. –

- М.: Бином, 2011. – 951 с.
5. Ньюссбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.В. Медицинская генетика. – Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 624 с.
6. Тейлор Д., Грин Н., Стаут У. Биология. – Т. 3. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2013.

7. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. – Т. 1. – М.: Мир, 1989. – 308 с.

8. Carrel L., Willard H.F. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females // Nature. – 2005. – №434. – P.400-404.

REFERENCES

1. Alberts B., Bray D., Lewis J., et al. Molecular Biology of the Cell. – Vol. 1, 2, 3. – New York: Wiley, 1994.
2. Korochkin L.I. Biology of Individual Development – Moscow: MGU, 2002. – 264 p. (in Russian)
3. Lewin B. Genes. – Translation from English. – Moscow: Binom, 2011. – 896 p. (in Russian)
4. Lewin B., Kassimeris L., Lingappa V.P., et al. Cells. – Translation from English. – Moscow: Binom, 2011. – 951 p. (in Russian)
5. Nyussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.W. Medical

- Genetics. – Translated from English. – Moscow: GEOTAR-Media, 2010. – 624 p. (in Russian)
6. Taylor, D., Green N., Stout W. Biology. – Vol. 3. – Translation from English. – Moscow: Binom. Laboratoriya Znanij, 2013.
7. Vogel F., Motulsky A.G. Human Genetics. Problems and Approaches. – Vol. 1. – Translated from English. – Moscow: Mir, 1989. – 308 p. (in Russian)
8. Carrel L., Willard H.F. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females // Nature. – 2005. – №434. – P.400-404.

Информация об авторе:

Майборода Аскольд Александрович – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Information About the Author:

Majboroda Askold A. – PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medical Biology, Russia, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1.

© АЛЕКСЕЕВА О.В., ШНАЙДЕР Н.А., ДЕМКО И.В., ПЕТРОВА М.М. – 2016
УДК: 616.24-008

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА: КРИТЕРИИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Ольга Владимировна Алексеева, Наталья Алексеевна Шнайдер,
Ирина Владимировна Демко, Марина Михайловна Петрова
(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов)

Резюме. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) является распространённым заболеванием с известным патогенезом, этиологией, факторами риска. До недавнего времени для определения степени СОАГС оценивался индекс апноэ/гипопноэ, но прогностическая ценность определения индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) для оценки тяжести и стратификации риска СОАГС является низкой. Клинически степень тяжести СОАГС не всегда коррелирует с ИАГ, так как необходимо учитывать все осложнения и состояния, которые возникли на фоне СОАГС.

Ключевые слова: обструктивное апноэ/гипопноэ сна, полисомнография, кардиореспираторный мониторинг, индекс апноэ-гипопноэ, десатурация.

OBSTRUCTIVE APNEA/HYPOPEA SYNDROME OF SLEEP: CRITERIA OF SEVERITY, PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS AND METHODS OF DIAGNOSIS

O.V. Alekseeva N.A. Shnayder, I.V. Demko, M.M. Petrova
(Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasensky, Russia)

Summary. Obstructive sleep apnea / hypopnea is a common disease with a known pathogenesis, etiology, risk factors. Until recently, to determine the extent of SOAS index of apnea / hypopnea was estimated, but the predictive value of the index of apnea / hypopnea index (AHI) for the assessment of the severity and risk stratification of SOAS is low. Clinically, the severity of SOAS is not always correlated with AHI, since it is necessary to consider all the complications and conditions that occurred on the background of SOAS.

Key words: obstructive sleep apnea, hypopnea, polysomnography, cardiorespiratory monitoring, apnea-hypopnea index, desaturation.

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) – состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [22].

Согласно Американской Академии медицины сна [36], (American Academy of Sleep Medicine Manual for Scoring Sleep, 2012.) обструктивное апноэ представляет собой эпизод остановки дыхания с уменьшением потока воздуха на 90% и более, длительностью 10 сек. и более, с последующими усилиями дыхательных мышц, направленными на восстановление дыхания. Гипопноэ представляет собой эпизод неполной

остановки дыхания длительностью, по крайней мере, 10 сек. с уменьшением потока воздуха на 30% и более, с ассоциированным падением насыщения крови кислородом $\geq 3\%$ (десатурация) или реакциями активации / пробуждениями, зарегистрированными на электроэнцефалограмме, которые необходимы для повышения тонуса мышц-дилататоров глотки и открытия просвета верхних дыхательных путей для поступления в легкие воздуха. Общеизвестным критерием степени тяжести СОАГС является индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) – суммарная частота апноэ и гипопноэ в час. Считается целесообразным подсчитывать отдельно количество апноэ и гипопноэ, так как они несут схожие риски в отношении развития сердечно-сосудистых и иных осложнений. В настоящее время большинство международных консенсусов и кли-

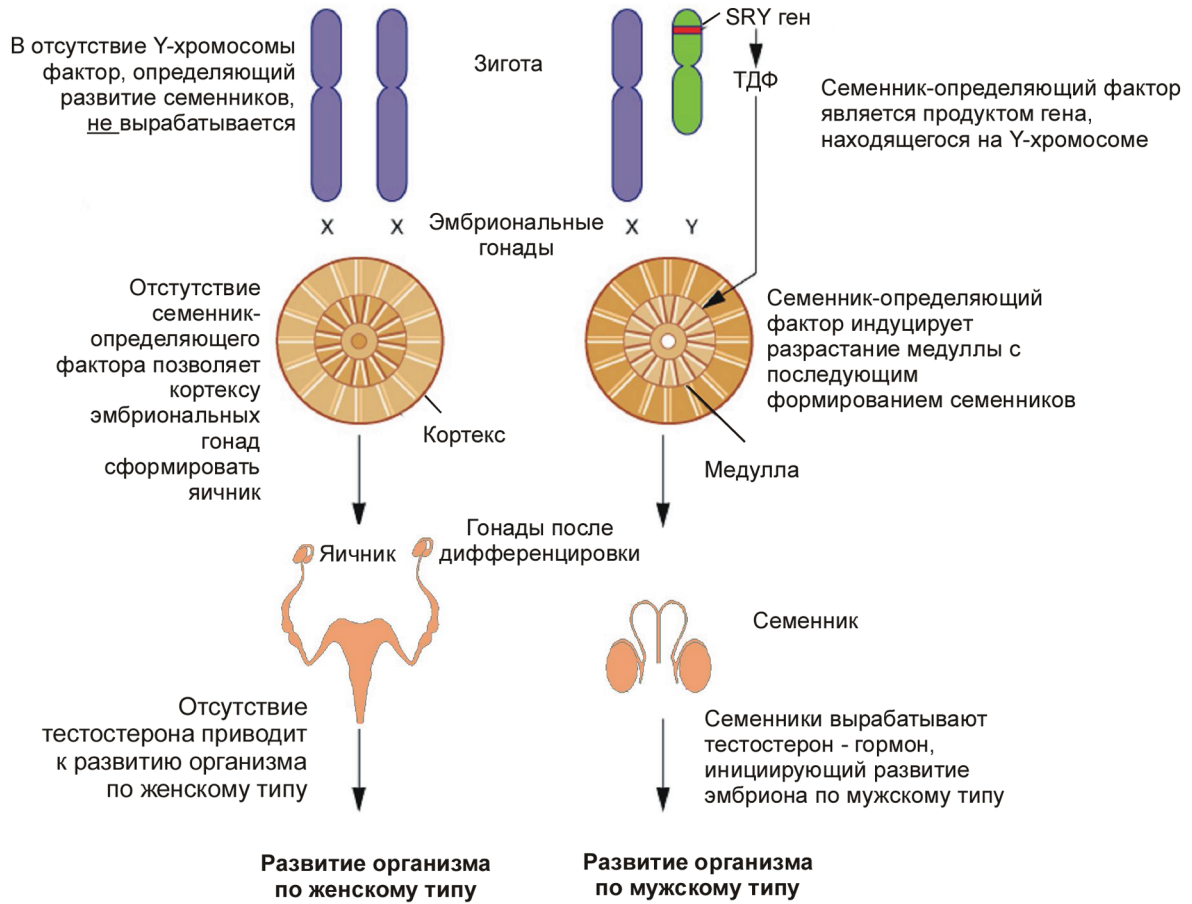


Рис. 1. Схема формирования и дифференцировки мужских и женских гонад.

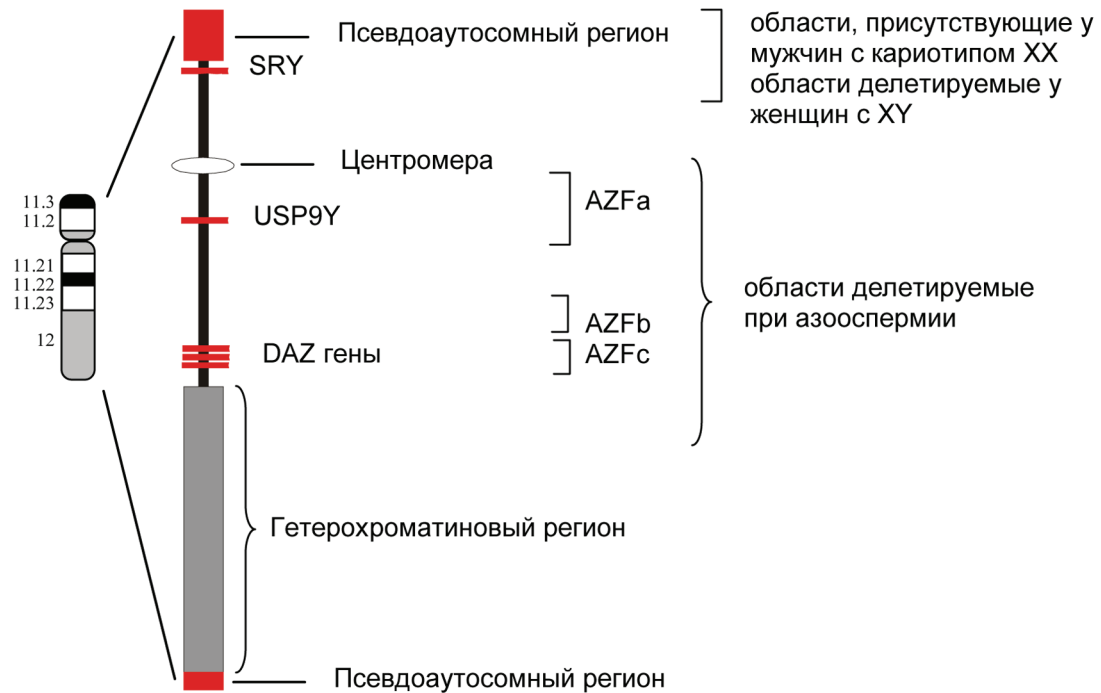


Рис. 2. Некоторые гены и регионы Y-хромосомы, участвующие в определении пола, инверсии пола и в нарушениях сперматогенеза.

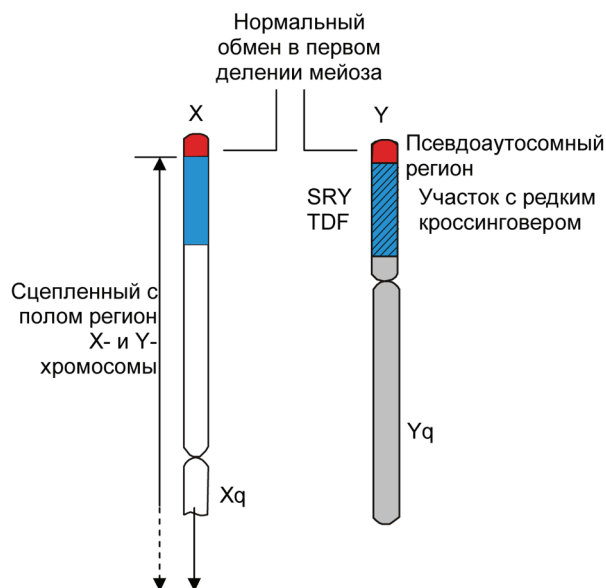


Рис. 3. X- и Y-хромосомы в норме рекомбинируют в пределах псевдоаутосомного сегмента Xp/Yp во время мужского мейоза.

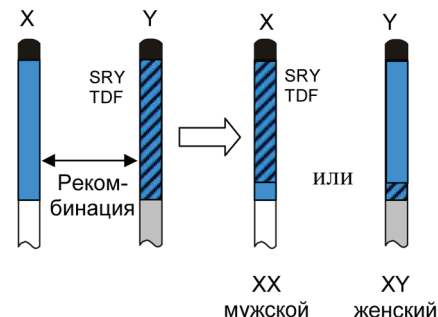


Рис. 4. Если рекомбинация происходит ниже псевдоаутосомной границы р-плеча, последовательности, ответственные за мужскую половую дифференцировку (ген SRY, TDF), могут транслоцироваться с Y- на X-хромосому. Сперматозоид, содержащий такую X-хромосому, приводит к формированию XX-мужчин. Оплодотворение сперматозоидом, содержащим Y-хромосому, потерявшую участок SRY, приводит к XY-женщине.

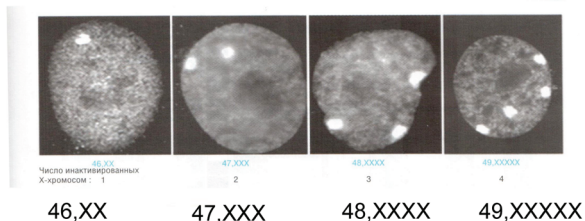


Рис. 5. Участки яркой флюоресценции указывают на присутствие гистона macro H2A, связанного с неактивными хромосомами, и число неактивных X-хромосом в кариотипах 46,XX, 47,XXX, 48,XXXX и 49,XXXXX. (Brian Chadwick, Duke University Medical Center).

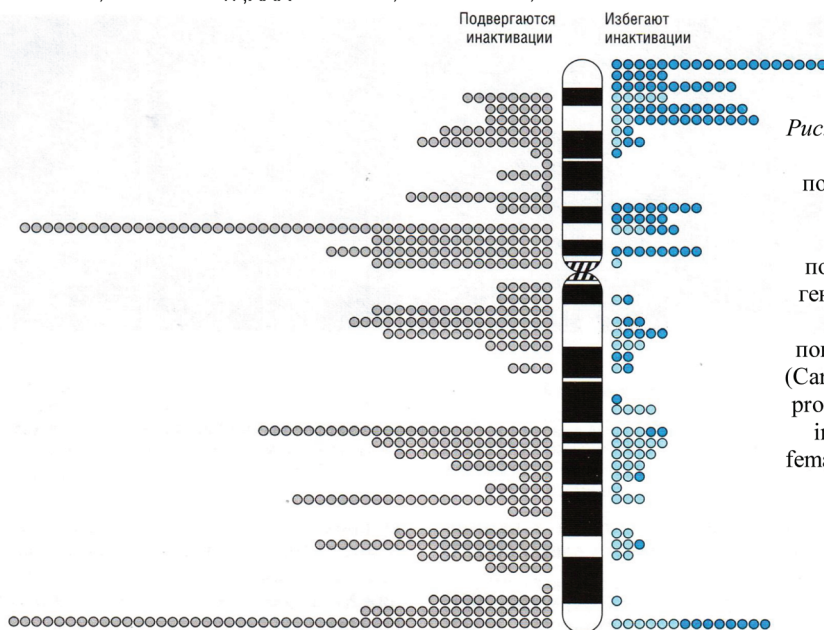


Рис. 6. Профиль экспрессии генов X-хромосомы. Гены, подвергающиеся инактивации, показаны слева. Гены, избегающие инактивации, показаны справа (синий цвет); гены, избегающие инактивации не у всех обследованных, показаны бледно-синим цветом. (Carrel L., Willard H.F. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females // Nature. – 2005. – n 434. – P. 400-404)