

М.В. Горбунова*, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

M.V. Gorbunova*, S.L. Babak, A.G. Maliavin

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

CARDIOVASCULAR AND METABOLIC IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Резюме

С момента, когда впервые была выявлена обструктивная природа апноэ сна, в многолетних исследованиях получено немало новой информации об этом заболевании. Именно обструктивное апноэ сна (ОАС) признается независимым предиктором развития нарушения толерантности к глюкозе (инсулин резистентность (ИР), гипергликемия натощак), сахарного диабета 2 типа (СД2), резистентной артериальной гипертензии, преждевременной сердечно-сосудистой смерти. Проблема выявления и лечения пациентов с ОАС не теряет своей актуальности. В реальной клинической практике существует необходимость комплексного подхода к диагностике и терапии коморбидных больных ОАС с метаболическими расстройствами и сердечно-сосудистыми заболеваниями. **Целью настоящего обзора** является оценка клинико-патогенетических особенностей метаболических нарушений, углеводного обмена, основного обмена, пищевого поведения, колебания веса тела у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. **Методы.** В нашей работе мы использовали ретроспективный анализ опубликованных данных клинических исследований отечественных и зарубежных авторов за последние 20 лет. В обзор включались исследования, имеющие адекватный дизайн с позиций «добросовестной клинической практики» (GCP) и доказательной медицины. **Заключение.** Согласно современной трактовке обструктивное апноэ сна рассматривается как самостоятельное заболевание, имеющее свои патогенетические механизмы, клинические и функциональные проявления. Выделяют несколько основных причин влияния ОАС на метаболический компонент и работу сердечно-сосудистой системы. Среди них лидируют интермиттирующая гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, колебания внутригрудного давления, повышение активности симпатической нервной системы, нарушение структуры сна. ОАС рассматривается как болезнь, способная инвалидизировать пациентов трудоспособного возраста, резко менять качество жизни, приводить к ранней смертности по причине сердечно-сосудистых катастроф. Своевременное выявление клинических симптомов ОАС и стратегия раннего назначения CPAP-терапии существенно улучшают качество лечения и прогноз коморбидных больных.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, углеводный обмен, основной обмен, пищевое поведение, ожирение

Для цитирования: Горбунова М.В., Бабак С.Л., Малявин А.Г. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(1): 12-21. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-12-21

Abstract

Since the moment when the obstructive nature of sleep apnea was first revealed, many new information on this disease have been obtained. Now obstructive sleep apnea (OSA) recognized as an independent predictor of the development of impaired glucose tolerance (insulin resistance, fasting hyperglycaemia), type 2 diabetes mellitus (DM2), resistant arterial hypertension, cardio-vascular death. The problem of identifying and treating patients with OSA is still actual. In real clinical practice, there is a need for an integrated approach to the diagnosis and therapy of comorbid OSA patients with metabolic impairment and cardiovascular diseases. The aim of this review is to assess the clinical and pathogenesis features of metabolic impaired, carbohydrate metabolism, basic metabolism, eating behavior, body weight fluctuations in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Methods.** In our work, we used a retrospective analysis of published clinical research data of domestic and foreign authors over the past 20 years. The review included studies with adequate design from the standpoint of «good clinical practice» (GCP) and evidence-based medicine. **The conclusion.** According to modern interpretation, obstructive sleep apnea is considered as an independent disease that has its pathogenic mechanisms, clinical and

*Контакты/Contacts. E-mail: mgorb@mail.ru

functional manifestations. There are several main causes of the effect of OSA on the metabolic component and the work of the cardiovascular system. Among them, intermittent hypoxemia, endothelial dysfunction, fluctuations in intrathoracic pressure, increased activity of the sympathetic nervous system, disturbance of the structure of sleep are leading. OSA is considered as a disease capable of disabling patients of working age, dramatically changing the quality of life, leading to early mortality due to cardiovascular disasters. Timely detection of clinical symptoms of OSA and the strategy of early administration of CPAP therapy significantly improve the quality of treatment and prognosis of comorbid patients.

Key words: *obstructive sleep apnea, carbohydrate metabolism, basic metabolism, eating behavior, obesity*

For citation: Gorbunova M.V., Babak S.L., Maliavin A.G. CARDIOVASCULAR AND METABOLIC IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(1): 12–21. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-12-21

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-12-21

Ra — короткий рецептор лептина, Rb — длинный рецептор лептина, ROS — активные формы кислорода, АД — артериальное давление, ВДП — верхние дыхательные пути, ИЛ6 — интерлейкин 6, ИР — инсулинорезистентность, ЛА — лёгочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОБ — основной обмен, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЭ — термогенный эффект, ФА — физическая активность, ФНОα — фактор некроза опухолей альфа

Введение

Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития метаболических и гормональных нарушений у пациентов с расстройствами дыхания во время сна, до конца не изучены. Большую роль отводят повышению активации симпатической нервной системы на фоне ночной интермиттирующей гипоксемии и депривации жизненно важных стадий сна — основных звеньев патогенеза ОАС [1]. Воздействие указанных причин нарушает обмен веществ и способствует прогрессированию ожирения у пациентов ОАС. Возникает необходимость поиска доступных клинических и патогенетических предикторов индивидуальной предрасположенности к нарушениям метаболизма у пациентов ОАС с целью обоснования начала их первичной профилактики, разработки комплексных программ выявления и лечения уже существующих нарушений.

Обструктивное апноэ сна (ОАС) — распространённое заболевание, затрагивающее не менее 20% взрослого населения урбанизированных стран [2], при котором происходят повторяющиеся эпизоды остановок дыхания (апноэ) и частичного уменьшения дыхания (гипопноэ) во время сна длительностью от 10 секунд. Было доказано, что коллапсы верхних дыхательных путей, повторяясь каждую ночь, вызывают у человека фрагментацию сна, гипоксемию, гиперкапнию, колебания внутригрудного давления, ночное повышение активности симпатической нервной системы, развитие системного воспаления [3]. В настоящий момент ОАС рассматривается, как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений [4, 5].

ОАС И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Феномен циклической десатурации с быстрой ре-оксигенацией, известный как интермиттирующая гипоксемия, инициирует каскад механизмов по-

вреждения эндотелия сосудов [6]. Гипоксия и гиперкапния служат потенциальными стимуляторами вазоактивных субстанций (эндотелин и вазопрессин), увеличивающих сосудистый тонус, приводя к повышению артериального давления (АД), постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ) и его гипертрофии [7]. При этом хроническая гипоксемия сопровождается снижением продукции эндогенных релаксирующих факторов, в том числе простоциклина, простогландина E_2 и оксида азота. Это факторы лежат в основе лёгочной вазоконстрикции и повышения давления в лёгочной артерии (ЛА), что способствует развитию лёгочной гипертензии, гипертрофии и дисфункции правого желудочка [8]. За остановкой дыхания всегда следует период гипервентиляции с характерным нарастанием амплитуды отрицательного давления в грудной клетке, что усиливает венозный приток крови и приводит к растяжению уже правого предсердия. Полицитемия, развивающаяся при хронической гипоксемии, способствует повышению давления в ЛА, увеличивает вязкость крови и является фактором риска развития тромбоэмболий и внезапной смерти у пациентов ОАС [9].

Нарушения вегетативных функций в сочетании с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и снижением чувствительности почек к натрийуретическому гормону способны вызвать стойкую «медикаментозно-рефрактерную» артериальную гипертензию и застойную сердечную недостаточность [10].

ОАС И ОЖИРЕНИЕ

ОАС может быть как самостоятельным заболеванием, так и синдромом, развивающимся при других патологиях. Распространённость ОАС у пациентов с избыточной массой тела превышает 30%, достигая 50–98% у пациентов с морбидным ожирением [11]. Есть убедительные доказательства, что именно абдоминальный тип ожирения у пациентов ОАС, а также отложение висцерального жира в области глотки

способствуют сужению верхних дыхательных путей и развитию остановок дыхания во время сна [12].

В норме просвет дыхательных путей представляет собой эллипс с длинной поперечной и короткой переднезадней осями. При ожирении форма изменяется на овал с длинной переднезадней и короткой поперечной осями. По данным магниторезонансной томографии шеи пациентов ОАС такое изменение формы глотки с резким уменьшением её просвета объясняется наличием жировых отложений в мягких тканях глотки. При снижении тонуса глоточной мускулатуры увеличивается вероятность спадания глотки на уровне от нёбного язычка до надгортанника. Объем жира в латеральных стенках глотки является предиктором развития дыхательных расстройств и коррелирует с тяжестью ОАС. Однако висцеральный жир является не только механическим препятствием для прохождения воздуха по дыхательным путям, но и важной структурой, запускающей метаболические нарушения у пациентов ОАС. По этой причине измерение окружности шеи является обязательным наравне с измерением окружности талии и индексом массы тела у тучных пациентов [13].

Жировая ткань, помимо депонирования энергии, является сложным гормонально активным органом, играющим важнейшую роль в регуляции энергетического баланса и гомеостаза организма в целом [14]. Адипоциты вырабатывают порядка 600 адипокинов — биологически активных субстанций, действующих на основе паракринных, аутокринных либо эндокринных эффектов и осуществляющих коммуникации с центральной нервной системой, сердцем, мышечной тканью, сосудами, поджелудочной железой, другими органами и тканями [15]. Адипокины включают классические цитокины, хемокины, белки альтернативной системы комплемента; белки, регулирующие сосудистый гомеостаз, ангиогенез, артериальное давление, метаболизм липидов, углеводов [16]. Наиболее изученным адипокином жировой ткани является лептин, что в переводе с греческого значит «тонкий», «худой». Адипоциты секретируют лептин в количествах, пропорциональных массе жировой ткани. Есть данные, свидетельствующие об ауто-паракринном влиянии лептина на метаболическую активность адипоцитов: тормозящем в отношении липогенеза и стимулирующем в отношении липолиза [17]. В крови лептин циркулирует как в свободном, так и связанном с белком состоянии. Рецепторы лептина относятся к классу цитокиновых типа 1. Выделяют 2 изоформы рецепторов лептина: длинный рецептор (Rb), локализующийся в головном мозге, и короткий (Ra) в периферических органах и тканях. Рецептор Rb локализуется в центре насыщения — вентромедиальном ядре гипоталамуса, а также в дугообразном, дорсомедиальном и паравентрикулярном ядрах.

Лептин, интегрированный в систему обратной связи с гипоталамическими нейропептидами, особенно с нейропептидом Y, участвует в системе регуляции энергетического баланса. Проникнув в гипоталамус, лептин через лимбическую долю и ствол мозга подавляет аппетит. Через стимуляцию активности симпатической нервной системы лептин снижает потребление энергии и увеличивает её расход. Присутствие рецепторов лептина в периферических органах и тканях (жировой, печени, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, яичниках, предстательной железе, плаценте, почках, легких) объясняет его влияние на гемопоэз, ангиогенез, иммунные реакции, уровень артериального давления, метаболизм костной ткани [18].

У большинства пациентов ОАС отмечается не только повышенный уровень лептина в крови, но и резистентность к лептину. Чёткой концепции относительно механизмов снижения чувствительности к лептину у пациентов ОАС нет, однако существует ряд гипотез. Согласно одной из них, происходит замедление проникновения лептина через гематоэнцефалический барьер. По другой гипотезе, снижение чувствительности к лептину связано с поломкой в работе специфического транспортного протеина, поскольку гормон циркулирует в связанном состоянии. Третьей причиной может являться снижение чувствительности гипоталамических рецепторов к лептину, нарушения его взаимодействия с ними [19]. Избыток лептина и особенно резистентность к лептину у пациентов ОАС способны вызывать нарушения углеводного и липидного обмена, а также множество потенциально атерогенных эффектов: индукцию эндотелиальной дисфункции, нарушение агрегации тромбоцитов, миграции, гипертрофии и пролиферации клеток сосудистых гладких мышц [20].

Стимулируют секрецию лептина фактор некроза опухолей альфа (ФНОα), инсулин, глюкокортикоиды, эстрогены, интерлейкин-1. Тормозят секрецию лептина: катехоламины, андрогены, свободные жирные кислоты, гормон роста, тиреоидные гормоны, а также переедание и пища с высоким содержанием жиров. Вторым по значимости адипокином в патогенезе развития метаболических нарушений у пациентов ОАС является ФНОα.

В жировой ткани **ФНОα** подавляется как адипоцитами, так и преадипоцитами. При этом сам цитокин влияет на дифференцировку жировых клеток и апоптоз пре- и адипоцитов. С повышением продукции ФНОα связано развитие инсулинорезистентности, особенно в жировой ткани, у пациентов ОАС. Под его влиянием снижается активность тирозинкиназы инсулинового рецептора, усиливается фосфорилирование серина субстрата инсулинового рецептора 1; уменьшается экспрессия GLUT4 в жи-

ровой и мышечной тканях. Через активацию гормон-чувствительной липазы в адипоцитах ФНОα стимулирует липолиз, а также тормозит активность липопротеиновой липазы [21].

В печени ФНОα подавляет экспрессию генов, участвующих в поглощении и метаболизме глюкозы, окислении жирных кислот; увеличивает экспрессию генов, вовлечённых в синтез «*de novo*» холестерина и жирных кислот. ФНОα оказывает прямое тормозящее воздействие на секрецию тиреоидных гормонов и дейодиназную активность в щитовидной железе [22].

Интерлейкин 6 (ИЛ6) — третий по значимости цитокин, вырабатываемый висцеральными адипоцитами, с которым у пациентов ОАС связано нарушение энергетического гомеостаза, термогенеза, импульсной секреции лютеинизирующего гормона, гормона роста. ИЛ6 за счёт стимулирования образования С-реактивного белка, способствует развитию эндотелиальной дисфункции и риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов ОАС. Данный цитокин снижает экспрессию липопротеиновой липазы, оказывая локальное влияние на поглощение свободных жирных кислот (СЖК) адипоцитами. ИЛ6 оказывает прямое воздействие на метаболические процессы в печени путём подавления в ней чувствительности рецепторов инсулина. ФНОα, глюкокортикоиды и катехоламины стимулирует продукцию ИЛ6 [23].

Адипонектин секретируется исключительно зрелыми адипоцитами. В норме адипонектин уменьшает резистентность к инсулину, стимулируя фосфорилирование тирозина (рецептора инсулина); снижает поступление СЖК в печень и стимулирует их окисление путём активации протеинкиназы, способствуя сокращению продукции глюкозы печенью, а также синтеза триглицеридов ЛПОНП. В мышечной ткани адипонектин стимулирует окисление СЖК, уменьшает внутриклеточные накопления липидов и улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину. В эксперименте также показано, что адипонектин обладает противовоспалительными и антиатерогенными эффектами. В сосудистой стенке адипонектин тормозит адгезию моноцитов к эндотелию, снижая экспрессию молекул адгезии, подавляет трансформацию макрофагов в пенистые клетки, снижает пролиферацию и миграцию миоцитов, захват ЛПНП формирующейся атеросклеротической бляшкой и продукцию макрофагами ФНОα. Адипонектин увеличивает продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках, стимулирует ангиогенез. У пациентов ОАС уменьшение синтеза адипонектина приводит к снижению его защитных свойств в отношении сосудистой стенки за счёт прогрессирования атеросклероза вследствие нарушения липидного обмена (высокий уровень ЛПНП,

ЛПОНП, триглицеридов, значительное увеличение индекса атерогенности) [23].

Резистин продуцируется в основном преадипоцитами и в меньшей степени зрелыми адипоцитами висцеральной жировой ткани. У пациентов ОАС роль этого полипептида в механизмах развития резистентности к инсулину до конца невыяснена. При регулярно повторяющихся эпизодах апноэ в течение всего времени сна в жировой ткани происходит гипертрофия и гиперплазия адипоцитов. В результате меняется продукция цитокинов, нарушается их функция и, как следствие, происходит сбой системного метаболизма [23].

Ночная гипоксемия, ОАС и основной обмен

Для пациентов ОАС характерно развитие энергетического дисбаланса (несоответствие между потреблением и затратами энергии) в результате нарушения нескольких основных факторов, влияющих на расход энергии.

Во-первых — уровень основного обмена (ОБ). Он должен быть пропорционален массе тела (без жира) и поверхности тела, соответствовать затратам энергии на поддержание основных физиологических функций в стандартных условиях (в состоянии бодрствования и покоя, в тепле, не менее чем через 12 часов после приёма пищи).

Во-вторых — термогенный эффект (ТЭ). Он представляет собою специфическое динамическое действие пищи, составляющее примерно 5–15% общей затраты энергии и связанное с дополнительными расходами энергии на пищеварение со стимуляцией метаболизма благодаря притоку нового субстрата. Третьим фактором является физическая активность (ФА) [24].

Интермиттирующая гипоксемия является пусковым механизмом нарушения основного обмена у данной категории больных. Публикации последних лет сообщают, что индекс десатурации обратно пропорционален расходу энергии во сне и в период бодрствования. Посталиментарный термогенез у тучных достоверно ниже, чем у лиц с нормальной массой тела, что частично может быть обусловлено нарушением активности симпатической нервной системы, а также нарушением чувствительности β-адренорецепторов к катехоламинам. Нарушение функции адаптивного термогенеза у пациентов ОАС вызывает резкое увеличение массы тела, а также создаёт трудности с её снижением. В ряде научных работ удалось установить независимую связь между расходом энергии в покое и выраженностью расстройств дыхания во сне. По мере увеличения

степени тяжести ОАС происходит увеличение дыхательного коэффициента что приводит к окислению углеводов, вместо жиров и активации «стресс-систем». Данные механизмы являются предрасполагающими для развития ожирения у пациентов с нарушениями дыхания в ночной период времени [25].

Оксидативный стресс также вносит свою лепту в потенциальные механизмы возникновения метаболических нарушений у пациентов ОАС. Цикл «гипоксия/реперфузия», существующий при ОАС, лежит в основе повышения продукции активных форм кислорода (ROS). В человеческом организме большинство метаболических и физиологических процессов протекает с участием кислорода, в результате чего в клетках образуются агрессивные формы кислорода или высокоактивные радикалы кислорода. К последним относят пероксид водорода, радикал водорода, супероксидный анион-радикал, гипохлорную кислоту и многие другие. В норме митохондрии производят внутриклеточные радикалы кислорода, которые в физиологически невысоких концентрациях участвуют в регуляции синтеза простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, обеспечивают работу клеточного иммунитета, регулируют рост, дифференцировку клеток организма. В больших количествах они могут активировать свободно радикальное окисление липидов, повреждать РНК и ДНК, жиры и белки (в том числе ферменты), приводя к повреждению тканей и смерти клетки [26].

Для поддержания баланса свободных радикалов в организме работает антиоксидантная система, в которую входят ураты, глутатион, убихинон, тиоредоксин, некоторые белки (ферритин, трансферрин, церулоплазмин, лактоферрин) и др. При возникновении дисбаланса между активными формами кислорода и анти оксидантной системой возникает окислительный стресс. Интермиттирующая гипоксия, сопровождающая ОАС, приводит к активации некоторых НАДФН-оксидаз, что способствует окислительному повреждению и усилению воспалительного ответа [27].

Кроме системной гипоксемии увеличение жировой массы у пациентов ОАС сопровождается локальной гипоксией, которая обуславливает развитие и поддержание воспаления жировой ткани. В результате воспалительной реакции активируются с-Jun-N-терминальная киназа (JNK), ингибитор киназы «каппа би» (IKK), протеин киназа. Это приводит в цитозоле к высвобождению нуклеарного фактора транскрипции нуклеарного фактора «каппа би» (NF-κB) и гипоксия-индуцируемого фактора — 1 (HIF-1) как в адипоцитах, так и макрофагах. NF-κB мигрирует в ядро клетки и стимулирует транскрипцию генов многочисленных регуляторных субстанций, в том числе адипокинов. Цитокины индуцируют в адипоцитах воспалительный сдвиг, что вызы-

вает ещё большее усиление продукции цитокинов. Этот факт послужил основой представления о том, что воспаление жировой ткани процесс самоподдерживающийся: однажды инициированный он прогрессирует без наличия дополнительных факторов. При этом чем тяжелее ночная гипоксемия у пациентов ОАС, тем быстрее и значимее развивается воспаление жировой ткани. Характерным морфологическим признаком воспаления жировой ткани является её инфильтрация макрофагами. При этом они могут составлять до 40% всех клеток жировой ткани. При прогрессировании воспаления на фоне остановок дыхания развивается фиброз, характеризующийся накоплением соединительнотканых клеток и экстрацеллюлярного матрикса в виде аморфной зоны вокруг гипертрофированных и/или погибших адипоцитов [28].

Особый интерес для понимания патогенеза метаболических нарушений у пациентов ОАС в результате воспаления жировой ткани представляют данные о наличии в адипоцитах рецепторов врождённого иммунитета — Toll-подобных рецепторов (TLRs), в первую очередь TLR4. Специфичным лигандом TLR4 является липополисахарид (ЛПС). Активация TLR4 включает внутриклеточные киназы. Они обеспечивают перемещение нуклеарного фактора NF-κB в ядро клетки с последующей активацией образования провоспалительных генов, кодирующих синтез цитокинов, хемокинов, адипокинов. Стимуляция TLR4 изолированных адипоцитов повышает секрецию ИЛ-6, ФНОα, резистина, снижает уровень адипонектина. Совокупность этих реакций обуславливает развитие инсулин резистентности (ИР) в адипоцитах, гепатоцитах и мышечных клетках. Активация TLRs существенно усиливает липолиз. Установлено, что наличие TLR4 является необходимым условием инфильтрации ЖТ макрофагами, т. е. условием развития воспаления жировой ткани [29].

НАРУШЕНИЕ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ОАС

Накоплению избыточного веса у большинства пациентов ОАС способствует нарушение пищевого поведения. Происходит сбой систем, контролирующих внутреннюю потребность в пище. Запускаются программы по избыточному запасанию питательных веществ, с притуплением чувства насыщения и замедлением расхода энергии.

Энергетический баланс регулируется двумя типами нейронов аркуантных ядер [30]:

1. Про опио-мелано-кортиновыми нейронами (РОМС, ПОМК), которые выделяют альфа-меланостимулирующий гормон (α-MSH, альфа-МСГ), кокаин и амфетамин-опосредованные

транскрипты (CART, KART). Они уменьшают потребление пищи и увеличивающие расход энергии.

2. Нейронами, продуцирующими меланин-опосредованный белок (AGRP, или агути-подобный пептид, АПП) и нейропептид Y (NPY, НPY). Они увеличивают потребление пищи и уменьшающие расход энергии.

Альфа-меланоцитостимулирующий гормон, выделяемый POMC-нейронами, стимулирует меланокортиновые рецепторы (MCR3 и MCR4) паравентрикулярных ядер, которые затем активируют нейрональный путь, проецирующий на ядра солитарного тракта, и повышают симпатическую активность и расход энергии. Меланин-опосредованный белок действует как антагонист MCR4 [34].

Инсулин, лептин и холецисто-кинин (гормоны, ингибирующие AGPG- и NPY-нейроны и стимулирующие соседние POMC- и CART-нейроны) уменьшают потребление пищи [32].

Грелин продуцируется в основном P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка. Грелин активирует AGPG- и NPY-нейроны и стимулирует потребление пищи. Он циркулирует в крови в основном, в неактивной форме и становится биологически активным (ацилированный грелин) в ответ на голодание. Во время сна происходит повышение общего грелина, с уменьшением соотношения обций/активный грелин по сравнению с бодрствованием. Рецепторы растяжения желудка активируют сенсорные афферентные пути в составе блуждающего нерва и совместно с гастроинтестинальными гормонами (пептид YY (PYY) и холецисто-кинин) подавляют аппетит и дальнейшее поступление пищи [33].

Гипоталамус и ствольные структуры мозга (дугообразное ядро, паравентрикулярное ядро, ядро одиночного пути, дорзальное двигательное ядро блуждающего нерва и другие) участвуют в восприятии сигналов насыщения, опосредуемых гормонами, адипокинами, нейропептидами и их метаболитами и трансформации полученной информации в поведенческие реакции. Однако функциональная организация гипоталамуса или прочих нервных центров, отвечающих за пищевое поведение у людей с ожирением, отличается от таковой у людей с отсутствием избыточной массы тела. Преобразование периферического сигнала происходит при помощи нейротрансмиттеров, к которым относятся катехоламины (дофамин, адреналин и норадреналин) и индоламины (серотонин). Дофамин, норадреналин и адреналин являются последовательными звеньями цепи превращений аминокислоты тирозина. Роль дофаминергических нейронов в регуляции пищевого поведения крайне важна [34].

Известно 5 типов рецепторов дофамина, которые разделены на 2 подтипа в зависимости от воздействия на аденилат циклазу — D1-подобные (D1, D5) — активирующие и D2-подобные (D2, D3, D4) — ингибирующие. В настоящее время роль D1-подобных рецепторов в регуляции пищевого поведения не доказана. Роль D2-подобных рецепторов определяется не только их количеством, но и местом локализации [35].

Норадреналин реализует своё действие в клетках паравентрикулярных и вентромедиальных ядер гипоталамуса. Воздействие на $\alpha 1$ -, $\beta 2$ - и $\beta 3$ -адренорецепторы приводит к снижению аппетита, а стимуляция $\alpha 2$ -рецепторов, наоборот, стимулирует аппетит. Одним из важнейших трансмисмиттеров, участвующих в регуляции энергетического гомеостаза, который заключается в стимуляции одних и ингибировании других нейронов гипоталамуса периферическими гормонами, является серотонин. Он представляет собой соединение, имеющее в организме человека функцию гормона и нейромедиатора. Самая высокая его концентрация наблюдается в эпифизе, где он служит предшественником для биосинтеза мелатонина. Мелатонин — основной компонент пусковой системы организма, функцией которого является передача информации о световом режиме организму, регулируя цикл сон-бодрствование [36].

Серотонин синтезируется из триптофана. Эффекты серотонина реализуются через его рецепторы. В патогенезе ожирения задействованы лишь их часть: 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} и 5-HT_{2B}, а также все ещё мало изученный 5-HT₆ [37].

Точкой приложения серотонина является меланокортиновая система. В дугообразных ядрах гипоталамуса серотонин активирует ПОМК/КАРТ-нейроны, что приводит к увеличению выработки α -МСГ и, соответственно, снижению потребления пищи, а взаимодействие с АПБ-нейронами предотвращает подавление секреции α -МСГ. Серотонин, вырабатываемый в ЖКТ, также вносит вклад в энергетическую регуляцию, стимулируя моторику ЖКТ и секрецию соляной кислоты в желудке и бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке, а также реализует вазоактивные свойства в слизистой и подслизистой оболочках и определяет вкусовые ощущения. Для выработки серотонина в организме необходимо: 1) поступление с пищей триптофана — аминокислоты, необходимой для непосредственного синтеза серотонина в синапсах; 2) поступление глюкозы, стимуляция выброса инсулина в кровь, стимуляция катаболизма в тканях и, как следствие, — повышение уровня триптофана в крови [38].

С этими фактами напрямую может быть связана булимия и пристрастие к пище, богатой углево-

дами. Серотонин способен вызвать субъективное ощущение сытости, причём, когда в организм поступает пища, в том числе содержащая триптофан, увеличивается выработка серотонина, что повышает настроение. Мозг быстро улавливает связь между этими явлениями — и в случае депрессии (серотонинового голодания), незамедлительно «требуется» дополнительного поступления пищи с триптофаном или глюкозой. Наиболее богаты триптофаном продукты, которые почти целиком состоят из углеводов, например, хлеб, бананы, шоколад или чистые углеводы: сахар или фруктоза [39].

Причиной сбоя нормального функционирования центров гипоталамуса и эпифиза, ответственных за энергетический баланс, у пациентов ОАС является повторяющаяся каждую ночь гиперактивация симпатической нервной системы в результате интермиттирующей гипоксемии и нарушения структуры сна. Это приводит к дисбалансу чувства голода и чувства насыщения, нарушению суточного ритма приёма пищи.

Часто развивается синдромом «ночной еды», когда у пациентов возникает сильное чувство голода в вечернее и ночное время. Они не могут заснуть, не съев избыточного количества пищи. Но в ряде случаев это не приносит удовлетворения. Нередко могут развиваться психические нарушения. Резкое повышение объёма потребления пищи, увеличение её калоража за счёт легкоусвояемых углеводов и жиров у пациентов ОАС является своеобразным защитным механизмом от тревожного и эмоционального дискомфорта. Снижение физической активности вследствие избыточной дневной сонливости ещё больше усугубляет прирост массы тела и способствует прогрессированию степени ночных дыхательных расстройств. Формируется порочный круг. Большая доля потребляемых пищевых веществ, не уравновешенная процессами липосинтеза, трансформируется в метаболическую инертную жировую массу. Обеспечение возрастающих метаболических потребностей, компенсируется избытком пищи. Это приводит к неадекватному использованию энергетического ресурса или «клеточному голоданию», которое при явлениях апноэ во сне дополняется «кислородным голоданием», ещё большим накоплением висцерального жира [40].

ОАС И НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

В настоящий момент времени ОАС рассматривается, как независимый фактор риска развития нарушения толерантности к глюкозе (инсулинорезистентность (ИР), гипергликемия натощак) и сахарного диабета (СД). По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) развитие нарушений углеводного обмена встречается у 29,6% пациентов ОАС

лёгкой степени тяжести, у 50% пациентов средней степени тяжести и у 61,8% пациентов с тяжёлым течением апноэ. Эпидемиологические исследования, проведённые в разных странах и на разных популяциях, выявили достоверную связь между индексом апноэ-гипопноэ и риском развития ИР, СД2 [41].

Одной из целей многоцентрового популяционного когортного исследования Sleep Heart Health Study (2004) было выявление связи между ОАС, нарушением толерантности к глюкозе и инсулин резистентностью в общей популяции населения. У 2656 лиц проводилась полисомнография, определение инсулина, глюкозы натощак, НОМА-индекса и ПГТТ. По сравнению с референтной группой (ИАГ < 5/час), у пациентов ОАС со средней и тяжёлой степенью отношение шансов для нарушения толерантности к глюкозе составило соответственно 1,27 и 1,46 после поправки на возраст, пол, ИМТ и окружность талии. По мере уменьшения средней сатурации во время сна у исследуемых лиц повышался НОМА-индекс. Известно, что увеличение массы тела, особенно за счёт висцерального жира является фактором риска развития ИР. Результаты исследования Sleep Heart Health Study показали, что ОАС ассоциируется с нарушением уровня глюкозы натощак и толерантности к глюкозе независимо от пола, возраста, расовой принадлежности, ИМТ и объёма талии. Авторы сделали вывод, что ОАС приводит к нарушению метаболизма глюкозы независимо от ожирения. Апноэ во сне повышает риск развития диабета через патофизиологические механизмы, отличные от таковых при ожирении [42].

В ряде исследований было установлено, что каждое дополнительное апноэ в течение часа сна увеличивает уровень инсулина натощак и НОМА-индекс на 0,5%. Кроме того, уровень HbA1c и глюкозы натощак выше у пациентов ОАС по сравнению с теми лицами, кто не имел остановок дыхания в ночной период времени независимо от индекса массы тела [43, 44].

Ряд популяционных исследований продемонстрировали нарушения углеводного обмена не только при ОАС, но и при наличии храпа. При наблюдении 2668 мужчин в возрасте 30-69 лет на протяжении 10 лет и показали, что храпящие мужчины с ожирением в 7 раз чаще подвержены риску развития диабета, чем не храпящие мужчины с ожирением независимо от возраста, прибавки массы, курения, принятия алкоголя и физической активности [45].

Данные другого исследования Nurses' Health Study с вовлечением 69852 медицинских сестёр в возрасте 40-65 лет без диабета, сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваний на момент начала исследования показали, что в течение 10 лет постоянный храп в 2 раза повышает риск развития СД2 независимо от возраста и ИМТ. Установлено, что при на-

растании степени тяжести ОАС, независимо от возраста и ИМТ, уровень глюкозы натощак и после нагрузки увеличивался, а чувствительность к инсулину уменьшалась [46].

Патогенез нарушений углеводного обмена у пациентов ОАС включает в себя несколько взаимосвязанных звеньев. Интермиттирующая гипоксия и фрагментация сна вызывают повышение активности симпатической нервной системы и уровня катехоламинов; происходит повышение уровня кортизола, связанное с нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Катехоламины стимулируют гликогенолиз, глюконеогенез и секрецию глюкагона. Кроме того, активация СНС стимулирует липолиз, вследствие чего повышается циркуляция свободных жирных кислот и глицерина в портальный кровоток. Поступая в печень, СЖК становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеидов, а также препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитом. Инсулин резистентность гепатоцитов приводит к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза. По мере истощения функции β -клеток поджелудочной железы, наступает декомпенсация углеводного обмена, сначала в виде нарушенной гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе, а затем и СД 2 типа [47].

Оксидативный стресс инициирует системное воспаление, которое сказывается на метаболизме и секреции жировой ткани, повышает уровни циркулирующих интерлейкинов, ФНО- α . Нарушается антистеатогенное действие лептина. В норме он, воздействуя на активность АМФ-киназы, увеличивает окисление жирных кислот в мышцах, снижает содержание интрамиоцеллюлярных липидов, повышает чувствительность тканей к инсулину, предохраняя организм от развития липотоксикоза. В процессе лечения пациентов ОАС в сочетании с метаболическими и гормональными нарушениями важно предотвратить развитие глоточных коллапсов, снизить симпатическую активность на фоне ночной гипоксемии, устранить грубую фрагментацию сна. Необходимо разорвать порочный круг повреждения эндотелия сосудов, уменьшить кардиоваскулярные риски, нормализовать углеводный и липидный обмен, восстановить адекватные процессы энергетического обмена и пищевого поведения больных [48].

По результатам ряда исследований респираторной поддержка с помощью различных вариантов масок в режиме постоянного положительного воздухоносного давления в дыхательных путях (СРАР-терапия) способна решить поставленные задачи. Респираторная поддержка направлена на создание «воздухоносного стента», противодействующего развитию коллапсов верхних дыхательных путей (ВДП) и апноэ во сне [49].

К сожалению, влияние СРАР-терапии на метаболический синдром остаётся малопонятным. В большинстве исследований, отмечена существенная стабилизация артериального давления при использовании СРАР [50]. В исследованиях, посвящённых воздействию СРАР-терапии на инсулин резистентность и липидный профиль, зарегистрированы противоречивые результаты. Выбор режимов вентиляционной поддержки, сроков её проведения и разработка алгоритмов комплексного лечения пациентов ОАС с метаболическим синдромом требуют дальнейшего изучения [51].

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Tasali, Leproult R., Ehrmann D.A., Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 105 (3): 1044–1049. PMID: PMC2242689, DOI: 10.1073/pnas.0706446105.
2. Jennum P., Riha R.L. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 907-914. PMID: 19336593, DOI: 10.1183/09031936.00180108.
3. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999 Aug 1; 22(5): 667-89. PMID: 10450601.
4. Butt M., Dwivedi G., Khair O., Lip G.Y. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.* 2010; 139: 7-16. PMID: 19505734, DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.05.021.
5. Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005; 112 (17): 2660-7. PMID: 16246965, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746.
6. Drager L.F., Togeiro S.M., Polotsky V.Y., Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013 Aug 13; 62(7): 569-76. PMID: PMC4461232, DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.045.
7. Fava C., Montagnana M., Favaloro E.J., Guidi G.C., Lippi G. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011 Apr; 37(3): 280-97. PMID: 21455862, DOI: 10.1055/s-0031-1273092.
8. Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax* 2009 Jul; 64(7): 631-6. PMID: 19561283, DOI: 10.1136/thx.2008.105577.
9. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome — an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003 Feb; 7(1): 35-51. PMID: 12586529.
10. O'Driscoll D.M., Horne R.S., Davey M.J., Hope S.A., Anderson V., Trinder J., Walker A.M., Nixon G.M. Increased sympathetic activity in children with obstructive sleep apnea: cardiovascular implications. *Sleep Med.* 2011 May; 12(5): 483-8. PMID: 21521626, DOI: 10.1016/j.sleep.2010.09.015.
11. Valencia-Flores M1., Orea A., Castaño V.A., Resendiz M., Rosales M., Rebollar V., Santiago V., Gallegos J., Campos R.M., González J.,

- Oseguera J., García-Ramos G., Bliwise D.L. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res.* 2000 May; 8(3): 262-9. PMID: 10832770, DOI: 10.1038/oby.2000.31.
12. Resta O., Foschino-Barbaro M.P., Legari G., Talamo S., Bonfitto P., Palumbo A., Minenna A., Giorgino R., De Pergola G. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001 May; 25 (5): 669-75. PMID: 11360149, DOI: 10.1038/sj.ijo.0801603.
 13. Fan J.F., Fan W.W., Gu Y.H., Zhang Y.K., Huang W.G., Hou Y., Lv W., Zhou L., Li R. The relationship between abdominal fat volume and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in obesity people. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2013 Jan; 29 (1): 37-9. PMID: 23600129.
 14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. Ожирение и метаболизм 2006; 1(6): 6-13. ISSN: 2071-8713, eISSN: 2306-5524.
Dedov I.I., Mel'nicenko G.A., Butrova S.A. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity and Metabolism* 2006; 1 (6): 6-13. ISSN: 2071-8713, eISSN: 2306-5524 [in Russian].
 15. Booth A., Magnuson A., Fouts J., Foster M.T. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2016 Apr 1; 26(1): 25-42. PMID: 26910750, DOI: 10.1515/hmbci-2015-0073.
 16. Nakamura K., Fuster J.J., Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J. Cardiol.* 2014 Apr; 63(4): 250-9. PMID: 23989503, DOI: 10.1016/j.jcc.2013.11.006.
 17. Van de Voorde J., Pauwels B., Boydens C., Decaluwé K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism.* 2013 Nov; 62(11): 1513-21. PMID: 23866981, DOI: 10.1016/j.metabol.2013.06.004.
 18. Van de Voorde J., Boydens C., Pauwels B., Decaluwé K. Perivascular adipose tissue, inflammation and vascular dysfunction in obesity. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2014 May; 12(3): 403-11. PMID: 24846230.
 19. Ozen G., Daci A., Norel X., Topal G. Human perivascular adipose tissue dysfunction as a cause of vascular disease: Focus on vascular tone and wall remodeling. *Eur. J. Pharmacol.* 2015 Nov 5; 766: 16-24. PMID: 26424111, DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.09.012.
 20. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006 Nov; 189(1): 47-60. PMID: 16580676, DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.003.
 21. Wang H., Luo W., Eitzman D.T. Leptin in thrombosis and atherosclerosis. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20(4): 641-5. PMID: 23688009.
 22. Smitka K., Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Med. Rep.* 2015; 116(2): 87-111. PMID: 26093665, DOI: 10.14712/23362936.2015.49.
 23. Kuryszko J., Stawuta P., Sapikowski G. Secretory function of adipose tissue. *Pol. J. Vet. Sci.* 2016; 19(2): 441-6. PMID: 27487522, DOI: 10.1515/pjvs-2016-0056.
 24. Li Z.Y., Wang P., Miao C.Y. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011 Dec; 38(12): 888-96. PMID: 21910745, DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05602.x.
 25. de Jonge L., Zhao X., Mattingly M.S., Zuber S.M., Piaggi P., Csako G., Cizza G.; NIDDK Sleep Extension Study Group. Poor sleep quality and sleep apnea are associated with higher resting energy expenditure in obese individuals with short sleep duration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 Aug; 97(8): 2881-9. PMID: 22819277, DOI: 10.1210/jc.2011-2858.
 26. Cizza G., Piaggi P., Lucassen E.A., de Jonge L., Walter M., Mattingly M.S., Kalish H, Csako G, Rother KI; Sleep Extension Study Group. Obstructive sleep apnea is a predictor of abnormal glucose metabolism in chronically sleep deprived obese adults. *PLoS One.* 2013 May 29; 8(5): e65400. PMID: 23667085, DOI: 10.1371/journal.pone.0065400.
 27. Brochu-Gaudreau, K., Rehfeldt, C., Blouin, R., Bordignon, V., Murphy, B. D., Palin, M. F. (2010) Adiponectin action from head to toe. *Endocrine.* 2010 Feb; 37(1): 11-32. PMID: 20963555, DOI: 10.1007/s12020-009-9278-8.
 28. Carnagarin, R., Dharmarajan, A. M., Dass, C. R. (2015) PEDF-induced alteration of metabolism leading to insulin resistance. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015 Feb 5; 401:98-104. PMID: 25462587, DOI: 10.1016/j.mce.2014.11.006.
 29. Wang C., Ha X., Li W., Xu P., Gu Y., Wang T., Wang Y., Xie J., Zhang J. Correlation of TLR4 and KLF7 in Inflammation Induced by Obesity. *Inflammation.* 2017 Feb; 40(1): 42-51. PMID: 27714571, DOI: 10.1007/s10753-016-0450-z.
 30. Yeo G., Heisler L. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat. Neurosci.* 2012 Oct; 15(10): 1343-9. PMID: 23007189, DOI: 10.1038/nn.3211.
 31. Zegers D., Van Hul W., Van Gaal L.F., Beckers S. Monogenic and complex forms of obesity: insights from genetics reveal the leptin-melanocortin signaling pathway as a common player. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2012; 22(4): 325-43. PMID: 23272802.
 32. Fry M., Hoyda T., Ferguson A. Making sense of it: roles of the sensory circumventricular organs in feeding and regulation of energy homeostasis. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2007 Jan; 232(1): 14-26. PMID: 17202582.
 33. Hoyda T.D., Smith P.M., Ferguson A.V. Gastrointestinal hormone actions in the central regulation of energy metabolism: potential sensory roles for the circumventricular organs. *Int. J. Obes. (Lond).* 2009 Apr; 33 Suppl 1:S16-21. PMID: 19363501, DOI: 10.1038/ijo.2009.11.
 34. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении. Ожирение и метаболизм 2016; 13(1): 69-15. DOI: 10.14341/omet201619-15.
Dedov I.I., Troshina E.A., Mazurina N.V. The role of neurotransmitters in regulation of energy homeostasis and possibility of drug correction of its disturbances in obesity. *Obesity and Metabolism* 2016; 13(1): 69-15 DOI: 10.14341/omet201619-15 [in Russian].
 35. Guo J., Simmons W.K., Herscovitch P., Martin A., Hall K.D. Striatal dopamine D2-like receptor correlation patterns with human obesity and opportunistic eating behavior. *Mol Psychiatry.* 2014 Oct; 19(10): 1078-84. PMID: 24189966, DOI: 10.1038/mp.2014.102.
 36. van Strien T., Snoek H.M., van der Zwaluw C.S., Engels R.C. Parental control and the dopamine D2 receptor gene (DRD2) interaction on emotional eating in adolescence. *Appetite.* 2010 Apr; 54(2): 255-61. PMID: 19925838, DOI: 10.1016/j.appet.2009.11.006.
 37. Lam D.D., Garfield A.S., Marston O.J., Shaw J., Heisler L.K. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2010 Nov; 97(1): 84-91. PMID: 20837046, DOI: 10.1016/j.pbb.2010.09.003.
 38. Garfield A.S., Burke L.K., Shaw J., Evans M.L., Heisler L.K. Distribution of cells responsive to 5-HT₆ receptor antagonist-induced hypophagia. *Behav Brain Res.* 2014 Jun 1; 266:201-6. PMID: 24003350, DOI: 10.1016/j.bbr.2014.02.018.

39. Best J., Nijhout H.F., Reed M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. *Theor. Biol. Med. Model.* 2010 Aug 19; 7: 34. PMID: PMC2942809, DOI: 10.1186/1742-4682-7-34.
40. Clark A., Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2016 Nov 24; 13:43. PMID: PMC5121944, DOI: 10.1186/s12970-016-0155-6.
41. Bulcun E., Ekici M., Ekici A. Disorders of glucose metabolism and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* 2012 Jan; 66(1): 91-97. PMID: 22171909, DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02795.x.
42. Punjabi N.M., Shahar E., Redline S., Gottlieb D.J., Givelber R., Resnick H.E. Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 2004 Sep 15; 160(6): 521-30. PMID: 15353412, DOI: 10.1093/aje/kwh261.
43. Ip M.S., Lam B., Ng M.M., Lam W.K., Tsang K.W., Lam K.S. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002 Mar 1; 165(5): 670-6. PMID: 11874812, DOI: 10.1164/ajrcrm.165.5.2103001.
44. Araújo Lda S., Fernandes J.F., Klein M.R., Sanjuliani A.F. Obstructive sleep apnea is independently associated with inflammation and insulin resistance, but not with blood pressure, plasma catecholamines, and endothelial function in obese subjects. *Nutrition.* 2015 Nov-Dec; 31(11-12): 1351-7. PMID: 26429654, DOI: 10.1016/j.nut.2015.05.017.
45. Elmasry A., Janson C., Lindberg E., Gislason T., Tageldin M.A., Boman G. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. *J. Intern. Med.* 2000 Jul; 248(1): 13-20. PMID: 10947876.
46. Al-Delaimy W.K., Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J., Hu F.B. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am. J. Epidemiol.* 2002 Mar 1; 155(5): 387-93. PMID: 11867347.
47. Stamatakis K.A., Punjabi N.M. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest.* 2010 Jan; 137(1): 95-101. PMID: PMC2803120, DOI: 10.1378/chest.09-0791.
48. Reutrakul S., Van Cauter E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2014 Apr; 1311: 151-73. PMID: 24628249, DOI: 10.1111/nyas.12355.
49. Patel S., White D.P., Malhotra A., Stanchina M.L., Ayas N.T. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2003 Mar 10; 163(5): 565-71. PMID: 12622603.
50. Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A., Wilding J.P., Calverley P.M. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur. Respir. J.* 2007 Apr; 29(4): 720-7. PMID: 17251237, DOI: 10.1183/09031936.00043306.
51. Lin M.T., Lin H.H., Lee P.L., Weng P.H., Lee C.C., Lai T.C., Liu W., Chen C.L. Beneficial effect of continuous positive airway pressure on lipid profiles in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2015 Sep; 19(3): 809-17. PMID: PMC4559086, DOI: 10.1007/s11325-014-1082-x.

A

Статья получена/Article received 09.04.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
26.04.2018 г.

БЛИЖАЙШИЕ КОНФЕРЕНЦИИ ЖУРНАЛА «АРХИВЪ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ»

Дата конференции/ день недели	Тема	Место и время проведения
17.02.2018 г. (Суббота)	Ожирение в практике врача первичного звена. Современное состояние проблемы	г. Челябинск , отель «Отель Radisson Blu Челябинск», Ул. Труда, д. 179 09:30–14:30
20.02.2018 г. (Вторник)	Ведение полиморбидного пациента врачом первичного звена	г. Воронеж , ул. Студенческая, д. 10 (конференц-зал) 09:30–16:30
28.02.2018 г. (Среда)	Современная концепция ведения женщин в менопаузе врачом первичного звена	г. Москва , пер. Сивцев Вражек, д. 26/28, ФГБУ Поликлиника № 1 УДП РФ 15:30–18:15
27.03.2018 г. (Вторник)	Пациенты с желудочковыми аритмиями — какие они разные!	г. Москва , пер. Сивцев Вражек, д. 26/28, ФГБУ Поликлиника № 1 УДП РФ 15:30–18:15
30.03.2018 г. (Пятница)	Ожирение в практике врача первичного звена. Современное состояние проблемы	г. Ставрополь , ГК «Лесная Поляна», Кордон Столбик, д. 1 09:30–14:30
06-07.04.2018 г. (Пятница, Суббота)	Медицина боли в амбулаторной практике	г. Москва , Измайловское шоссе, д. 71, корпус 2Б, гостиница «Измайлово-Бета», конференц-зал «Сочи» 06.04.2018: 10:00–18:45 07.04.2018: 10:00–16:45
07.04.2018 г. (Суббота)	Ожирение в практике врача первичного звена. Современное состояние проблемы	г. Санкт-Петербург , конференц-зал отеля «Новотель», ул. Маяковского, д. 3а 10:30–13:30

Все образовательные мероприятия журнала «Архивъ внутренней медицины» подаются на аккредитацию в Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования для получения слушателями образовательных кредитов в рамках пилотного проекта по развитию НМО.

Записаться для участия в конференциях Вы можете, отправив свои ФИО на адрес электронной почты school@medarhive.ru или заполнив форму предварительной регистрации на сайте журнала по адресу: <http://school.medarhive.ru/2014-02-16-18-03-21/264.html>