

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Е.К. Юшкевич^{1,2}, Л.В. Картун¹, Н.П. Митьковская¹

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»¹,

Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска²

E-mail: apricurl@gmail.com

УДК 616.8 – 009.836-06:611.018.74

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, дисфункция эндотелия, сердечно-сосудистый риск.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Е.К. Юшкевич, Л.В. Картун, Н.П. Митьковская. Функциональное состояние эндотелия у лиц трудоспособного возраста с синдромом обструктивного апноэ сна. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2019, Т. 3, № 1, С. 553–558.

Цель. Установить лабораторные особенности функционального состояния эндотелия сосудов у лиц трудоспособного возраста с тяжелой и умеренно-тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) на основании определения у них уровня биохимических маркеров дисфункции эндотелия.

Методы. Определен уровень нейрогуморальных маркеров секреторной дисфункции эндотелия (sp-селектин, se-селектин, эндотелин-1, оксид азота (NO)), содержание интерлейкина-6, ангиотензина-2, гомоцистеина, нейтрофил-лимфоцитарного отношения, высокочувствительного С-реактивного белка у 34 пациентов со средне-тяжелой и тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во сне и 18 пациентов без соответствующей патологии.

Результаты. Выявлена умеренная прямая связь между уровнем индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) и sp-селектином ($r = 0,50$, $p < 0,001$), умеренная

прямая связь между ИАГ и гомоцистеином ($r = 0,47$, $p = 0,03$), умеренная обратная связь между ИАГ и оксидом азота NO ($r = -0,45$, $p = 0,05$). В группе лиц, получающих СИПАП-терапию (Continuous Positive Airway Pressure), подобная взаимосвязь не наблюдалась. Выявлена умеренная прямая связь между индексом десатурации и высокочувствительным С-реактивным белком ($r = 0,34$, $p = 0,034$), sp-селектином ($r = 0,48$, $p = 0,02$), гомоцистеином ($r = 0,44$, $p = 0,009$), обратная связь умеренной силы с NO ($r = -0,44$, $p = 0,007$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о нарушении секреторной функции эндотелия у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне средне-тяжелой и тяжелой степеней, а, следовательно, и о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний, характерных для этой категории лиц.

FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM IN WORKING AGE SUBJECTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Е.К. Yushkevich^{1,2}, L.V. Kartun¹, N.P. Mitkovskaya¹

Belarusian State Medical University¹,

Minsk City Emergency Hospital²

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction, cardiovascular risk.

FOR REFERENCES. E.K. Yushkevich, L.V. Kartun, N.P. Mitkovskaya. Functional state of endothelium in working age subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 1, pp. 553–558.

Aim. To identify laboratory characteristics of the vascular endothelium function in working age population with moderate to severe obstructive sleep apnea (OSA) syndrome based on the level of endothelial dysfunction biochemical markers.

Methods. The level of endothelium dysfunction neurohumoral markers (sp-selectin, se-selectin, endothelin-1, nitric oxide (NO)), interleukin-6, angiotensin-2, homocysteine, neutrophil-lymphocytic ratio, high sensitive C-reactive protein have been defined in 34 patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome and 18 patients without the above pathology.

Results. We found direct statistically significant relationship between the level of apnea/hypopnea index (AHI) and sp-selectin ($r = 0,50$, $p < 0,001$), AHI and homocysteine ($r = 0,47$, $p = 0,03$) and inverse statistically significant

relationship between apnea/hypopnea index and nitrogen oxide NO ($r = -0,45$, $p = 0,05$). In the group of patients receiving Continuous Positive Airway Pressure therapy (SPAP) this relationship was not observed. The study revealed statistically significant direct relationship between the desaturation index and hsCRP ($r = 0,34$, $p = 0,034$), sp-selectin ($r = 0,48$, $p = 0,02$) and homocysteine ($r = 0,44$, $p = 0,009$) as well as inverse relationship between desaturation index and nitrogen oxide NO ($r = -0,44$, $p = 0,007$).

Conclusion. The obtained data indicate endothelial secretion dysfunction in working age patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome and, consequently, an increased risk of cardiovascular diseases characteristic of such a category of persons.

Введение

Результаты ряда крупных исследований последних десятилетий предоставляют неопровержимые доказательства роли дисфункции эндотелия сосудов в повышенном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Нарушение эластических свойств сосудистой стенки отражается на росте систолического и пульсового артериального давления, ускорении отраженной волны, повышении постнагрузки на левый желудочек, способствует гипертрофии гладкомышечных клеток левого желудочка, его диастолической дисфункции, как следствие – к развитию сердечно-сосудистой патологии [2]. Поскольку функциональные нарушения сосудистой стенки проявляются еще на доклинических стадиях кардиоваскулярных заболеваний [3], прогностическая оценка функционального состояния сосудистой стенки особенно высока, позволяя получить максимальный эффект от проводимых профилактических мероприятий.

В настоящее время разработан ряд методик, позволяющих оценить функциональное состояние сосудистой стенки. К ним относятся количественные методы определения уровней циркулирующих апоптотических эндотелиальных клеток и плазменных концентраций различных эндотелиальных биомаркеров, визуализирующие методики (метод оценки постокклюзионного изменения диаметра плечевой артерии с применением ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансная томография с ангиографией, рентген-эндоваскулярная ангиография и т.д.), а также методы, позволяющие косвенно оценить эластичность и жесткость сосудистой стенки – веноокклюзионная плетизмография, метод анализа формы объемной пульсовой волны с помощью фотоплетизмографии, метод периферической артериальной тонометрии, полигепатография и т.д. Определение уровня нейрогуморальных медиаторов функционального состояния эндотелия сосудов позволяет выявить особенности различных патогенетических механизмов, приводящих к его дисфункции.

Повышенный уровень маркеров окислительного стресса, системного воспаления и нарушение репаративной способности эндотелия у лиц с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) без сопутствующих ССЗ свидетельствует о негативном влиянии СОАС на функцию эндотелия [4]. Характерные для СОАС эпизоды гипоксии/реоксигенации,

хроническая фрагментация сна, симпатическая гиперактивация и окислительный стресс приводят к дисбалансу между производством вазодилатирующих, ангиопротективных и антипролиферативных факторов: оксида азота (NO) [5], простациклина, тканевого активатора плазминогена, натрий-уретического пептида и пр. и провоспалительных цитокинов: интерлейкинов, фактора некроза опухоли- α , фактора Виллебранда, молекул адгезии, С-реактивного белка (СРБ) [6], а также вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных факторов: эндотелина, тромбосана А2, ингибитора тканевого активатора плазминогена [7].

Эндотелиальная функция сосудов у лиц с СОАС зависит преимущественно от степени окислительного стресса, а основной эффект СИПАП-терапии, направленный на улучшение функции эндотелия, опосредуется главным образом за счет его уменьшения. Рост окислительного стресса снижает доступность NO и увеличивает экспрессию активных форм кислорода, которые активируют воспалительные процессы, способствующие миграции и адгезии лейкоцитов на эндотелии сосудов. Уровень NO, основного вазодилататора, высвобождаемого эндотелием, понижен у лиц с СОАС, и нормализуется в процессе СИПАП-терапии [8]. Низкая концентрация NO и высокий уровень в плазме молекул адгезии является косвенным доказательством, влияния воспаления и эндотелиальной дисфункции сосудов на развитие ССЗ у пациентов с СОАС [9]. Установлены изменения в уровне циркулирующих молекул адгезии лейкоцитов (L-селектина, интегринов) и молекул эндотелиальной адгезии (E-селектина, P-селектина, ICAM-1, VECAM-1) у пациентов с СОАС [10]. L. Dyugovskaya с соавт. наблюдали снижение степени полиморфонуклеарного апоптоза и повышение экспрессии молекул адгезии *in vitro* у лиц с умеренной и тяжелой СОАС [11]. В исследовании некурящих мужчин S. Cofta обнаружил прогрессивное увеличение концентраций трех селектинов, коррелировавшее с тяжестью СОАС [12].

Цитокины, включающие семейство интерлейкинов (ИЛ) и интерферонов, секретируемых активированными лейкоцитами, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), секретируемый моноцитами и ряд других пептидов, отражают активацию иммунной системы. Доказательством системного воспалительного ответа у пациентов с СОАС служит выявление у них повышенных уров-

ней медиаторов воспаления TNF- α , и ИЛ-6 [13], концентрация которых снижается на фоне СИПАП-терапии. Вместе с тем, опубликованные в литературе результаты по данному вопросу неоднозначны. Авторами многоцентрового исследования MOSAIC (2012 г.), оценивавшими уровень воспалительных маркеров у лиц с СОАС и эффективность СИПАП-терапии с целью снижения сердечно-сосудистого риска, информации об изменениях в уровне таких маркеров воспаления как ИЛ-10, СРБ и TNF- α независимо от использования СИПАП-лечения получено не было [14]. В опубликованном в 2013г. R. Nadeem метаанализе по оценке уровня биомаркеров системного воспаления у лиц с СОАС, получены данные о достоверном, коррелирующем с тяжестью заболевания повышении уровня СРБ, TNF α , ИЛ-6, ИЛ-8, ICAM, VCAM и селектинов у лиц с СОАС [15].

Уровень С-реактивного белка достоверно коррелирует с тяжестью ССЗ и атерогенеза. СРБ может стимулировать секрецию воспалительных факторов из сосудистого эндотелия, включая молекулы адгезии, и адсорбцию липопротеинов низкой плотности с последующим их поглощением макрофагами и адгезией на стенках сосудов [16]. Патофизиологические механизмы, лежащие в ассоциации СРБ и ССЗ у лиц с СОАС были исследованы Чикконе и др.[17], обнаружившими значительную корреляцию между индексом толщины интима-медиа сонной артерии и уровнем воспалительных маркеров: высокочувствительного СРБ (вчСРБ), ИЛ-6, TNF- α и пентаксина-3. Эти данные подтверждаются другими исследованиями, выявившими повышенную концентрацию СРБ в плазме, достоверно коррелирующую с тяжестью СОАС [18] и снижающуюся после эффективной СИПАП-терапии.

Среди наиболее важных сосудосуживающих веществ, приводящих к дисфункции эндотелия сосудов, рассматривается эндотелин-1, пептидный гормон, секретируемый под влиянием гипоксии. Исследования Phillips B.G. и Saarelainen S. показали более высокие уровни эндотелина-1 у пациентов с СОАС [19] в сравнении со здоровыми лицами. Тем не менее, Grimpen F. и Gjorup P.H. предоставили противоположный результат своих исследований [20]. Противоречивость результатов указанных исследований, вероятно, отражает преимущественное присутствие эндотелина-1 в сосудистой стенке, а не в циркулирующей крови, что подтверждается исследованиями на животных моделях [21].

Уровень гомоцистеина расценивается как независимый фактор риска ССЗ и тесно связан с их прогнозом. Патофизиологической основой этой связи является дисфункция эндотелия сосудов и гиперкоагуляция. Проведенный недавно метаанализ выявил, что уровень гомоцистеина у лиц с СОАС выше на 3,11 мкмоль/л в сравнении с группой контроля, что позволяет предположить, что гипергомоцистеинемия является одним из механизмов развития кардиоваскулярных осложнений у лиц с СОАС [22]. P. Steiropoulos (2007 г.) отмечает снижение уровня гомоцистеина на фоне 6-месячного курса СИПАП-терапии. В то же время в литературе существуют противоречия относительно значимости уровня гомоцистеина у лиц с СОАС, приводятся данные о наличии гипергомоцистеинемии при СОАС лишь в связи с сопутствующими ССЗ [23].

Цель исследования

Установить особенности функционального состояния эндотелия сосудов у лиц трудоспособного возраста с тяжелой и умеренно-тяжелой степенью СОАС на основании определения у них уровня биохимических маркеров дисфункции эндотелия.

Материалы и методы

Исследование проведено у 52 человек, из которых у 34 пациентов трудоспособного возраста с диагнозом СОАС средней и тяжелой степени тяжести индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) составил 31,9 (15,10–55,65), индекс десатурации (ИД) – 30,8 (7,85–56,05). В группу контроля включено 18 лиц без диагноза СОАС по данным кардиореспираторного мониторинга (ИАГ составил 0,6 (0,40–2,33)), ИД – 1,4 (1,00–3,15)). Среди лиц основной группы 20,6% (n = 7) человек находились на длительной (более 1 года, не менее 5 часов в сутки) СИПАП-терапии.

Критериями исключения из исследования были острые инфекционные заболевания, острые сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания во время проведения исследования, инфаркты миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, тяжелые заболевания печени, почек, щитовидной железы, органов дыхания с нарушением их функции, онкологические заболевания, синдром Рейно, васкулиты, психические заболевания, препятствующие подписанию

информированного согласия и дальнейшего адекватному контакту.

Сравнительная характеристика обеих групп приведена в таблице 1. Достоверных различий по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), наличию сахарного диабета, артериальной гипертензии, курения у пациентов обеих групп получено не было. Индексы ИАГ и ИД в группе лиц с СОАС были статистически значимо выше, чем в группе контроля: 32 (15–56) против 1 (0–2) ($U = 24,00$; $p < 0,001$) и 31 (8–56) против 1 (1–3) ($U = 30,00$; $p < 0,001$) соответственно.

Для оценки уровня биохимических маркеров, отражающих функцию эндотелия сосудов, использовалось определение уровня вЧСРБ, sp-селектина, se-селектина, эндотелина-1, интерлейкина-6, ангиотензина-2, гомоцистеина, оксида азота NO, нейтрофил-лимфоцитарного отношения.

Исследования концентрации вЧ СРБ и гомоцистеина проводились методом твердофазного непрямого иммуноферментного анализа с использованием наборов «CRP Uhs (Universal high sensitivity)» Dialab GmbH (Австрия) и «Homocysteine» Spinreact, S.A. (Испания). Уровень концентрации sp-селектина, se-селектина, интерлейкина-6, ангиотензина-2 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов фирмы IBL International GmbH, Germany. Уровень эндотелина-1 определяли методом иммуноферментного анализа с применением набора реактивов «Endothelin-1» DRG (США). Уровень оксида азота NO оценивали с помощью спектрофотометрического измерения концентрации нитрит-иона в сыворотке крови, основанного на реакции диазотинирования с реактивом Грисса.

Для обработки полученных данных использовали статистические пакеты Mic-

rosoft Access 2010, IBM SPSS Statistics 23. При анализе полученных данных рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ) в случае нормального распределения признака, медиану (Me) и межквартильный размах от 25 до 75 перцентилей (Q_{25} – Q_{75}) для распределений, отличных от нормальных. Для оценки отличий количественных признаков между группами использовался критерий t Стьюдента, в отличных от нормального распределения случаях непараметрический тест Манна-Уитни, для оценки распределения дихотомических признаков χ^2 Пирсона. Различия в группах считали достоверно значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции выявлены достоверно более низкие среднегрупповые значения уровня оксида азота NO у пациентов трудоспособного возраста с умеренно тяжелой и тяжелой степенью СОАС: (14,0 (8,55–19,00) мкмоль/л против 25,6 (20,07–40,82) мкмоль/л в группе контроля ($U = 0,001$, $p < 0,01$), что свидетельствует об окислительном стрессе, сопутствующем заболеванию.

В обеих группах наблюдалась гипергомоцистеинемия, ассоциирующаяся с коморбидной патологией исследуемых групп (сопутствующие АГ, ожирение), однако степень гипергомоцистеинемии была достоверно выше в основной группе (27,0 (23,09–28,75) мкмоль/л против 22,0 (17,56–24,81) мкмоль/л в группе контроля ($U = 0,004$, $p < 0,01$).

Нарушение процессов адгезии подтверждается повышенной концентрацией в крови белков адгезии: sp-селектина (180 (165,0–229,5) мкмоль/л против 162 (111,5–184,0) мкмоль/л в группе контроля ($U = 0,002$, $p < 0,05$), ассоциируется с воспалительными процессами в сосудистой стенке, что также доказывает наличие эндотелиальной дисфункции сосудистой стенки у лиц с СОАС.

Статистически достоверное повышение уровня вЧСРБ в основной группе (22,3 (16,28–26,75) мкмоль/л против 9,9 (4,47–19,21) мкмоль/л в группе контроля ($U = 0,005$, $p < 0,01$) также указывает на повышенный уровень системного воспаления и атерогенеза в данной категории лиц.

Нейтрофил-лимфоцитарное соотношение (НЛО) предлагается в качестве нового биомаркера повышенного сердечно-сосудистого риска, поскольку эти форменные

Таблица 1.
Сравнительная характеристика основной и контрольной групп для оценки их однородности

Группы исследования	Пациенты с СОАС (n = 34)	Пациенты без СОАС (n = 18)	Критерии однородности выборок
Мужской пол, % (n)	70,6 (n = 24)	66,7 (n = 12)	$\chi^2 = 0,085$
Возраст, $M \pm \sigma$	45,7 $\pm$ 5,51	43,2 $\pm$ 5,95	$p > 0,05$
ИМТ, Me (25%–75%)	32 (28–34)	30,50 (28,00–31,00)	$p > 0,05$
Сахарный диабет	2	1	$p > 0,05$
Артериальная гипертензия	27	14	$p > 0,05$
Курение	9	5	$p > 0,05$
ИАГ, Me (25%–75%)	32 (15–56)	1 (0–2)	$U = 24,00$; $p < 0,001$
ИД, Me (25%–75%)	31 (8–56)	1 (1–3)	$U = 30,00$; $p < 0,001$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ, ИД – индекс десатурации

элементы крови способствуют экспрессии ряда цитокинов и триггеров иммунного и воспалительного ответа. Уровень НЛО в основной группе достоверно выше (1,9 (1,33–2,29) против 1,3 (1,09–1,71) в группе контроля ($U = 0,007$, $p < 0,01$).

В то же время не было выявлено достоверных различий в концентрации лептина, се-селектина, эндотелина-1, интерлейкина-6, ангиотензина-2 между контрольной и основными группами. Результаты выполненных лабораторных исследований представлены в таблице 2.

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная прямая связь между уровнем ИАГ и sp-селектином ($r = 0,50$, $p < 0,001$), умеренная прямая связь между ИАГ и гомоцистеином ($r = 0,47$, $p = 0,03$), умеренная обратная связь между ИАГ и оксидом азота ($r = -0,45$, $p = 0,05$). Отмечена умеренная прямая связь между ИД и вчСРБ ($r = 0,34$, $p = 0,034$), sp-селектином ($r = 0,48$, $p = 0,02$), гомоцистеином ($r = 0,44$, $p = 0,009$), обратная связь умеренной силы с NO ($r = -0,44$, $p = 0,007$). При корреляционном анализе с исключением группы лиц, применяющих СИПАП-терапию, вышеуказанные связи выражены более сильно.

Заключение

Таким образом, получены данные о нейрогуморальных изменениях, свидетельствующие о дисфункции эндотелия сосудов у лиц с СОАС умеренно-тяжелой и тяжелой степеней трудоспособного возраста. Наиболее очевидной причиной подобных взаимоотношений представляется связь повторяющихся эпизодов гипоксии с последующей реоксигенацией с перепроизводством активных форм кислорода, нарастанием окислительного стресса, повреждением стенки сосудов, разрушением NO и, как следствие, нарушением демпфирующих свойств сосудов. Эта гипотеза поддерживается небольшим исследованием [24] по оценке коронарного кровотока у пациентов с СОАС. Количество зон гипоперфузии при проведении ОФЭКТ в ночное время, когда присутствовали эпизоды апноэ было значительно больше, чем при проведении

Показатели	Пациенты с СОАС	Пациенты без СОАС	Критерий U	p
вч СРБ	22,3 (16,28-26,75)	9,9 (4,47-19,21)	0,005	$p < 0,01$
Лептин	17,0 (10,52-64,26)	19,6 (10,93-29,22)	0,644	$p > 0,05$
sp-селектин	180 (165,0-229,5)	162 (111,5-184,0)	0,020	$p < 0,05$
se-селектин	78 (54,5-118,0)	71 (46,0-83,0)	0,085	$p > 0,05$
эндотелин-1	0,7 (0,60-0,83)	0,7 (0,58-0,75)	0,211	$p > 0,05$
интерлейкина-6	3,0 (2,75-3,40)	3,0 (2,48-3,13)	0,416	$p > 0,05$
ангиотензина-2	121 (53,0-125,0)	125 (99,4-125,0)	0,628	$p > 0,05$
НЛО	1,9 (1,33-2,29)	1,3 (1,09-1,71)	0,007	$p < 0,01$
гомоцистеин	27,0 (23,09-28,75)	22,0 (17,56-24,81)	0,004	$p < 0,01$
оксид азота	14,0 (8,55-19,00)	25,6 (20,07-40,82)	0,001	$p < 0,01$

Примечание: вч СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, НЛО – нейтрофил-лимфоцитарное отношение.

этого исследования повторно в дневное время. В то же время микропробуждения во время эпизодов апноэ ассоциируются с гиперактивностью симпатической нервной системы, что ведет к росту продукции вазоконстрикторных субстанций. По данным M.Shamsuzzaman и соавт. [24] воспалительные процессы также играют немаловажную роль в развитии дисфункции эндотелия сосудов.

Выводы

Для пациентов с СОАС средне-тяжелой и тяжелой степеней трудоспособного возраста характерны достоверно более высокие концентрации ряда нейрогуморальных веществ: sp-селектина, вчСРБ, гомоцистеина ($p < 0,05$). Для пациентов с СОАС средне-тяжелой и тяжелой степеней трудоспособного возраста характерна достоверно более низкая концентрация оксид азота NO ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные изменения уровня нейрогуморальных медиаторов эндотелиальной функции свидетельствуют о нарушении функции эндотелия сосудов у пациентов с СОАС средне-тяжелой и тяжелой степеней в трудоспособном возрасте, а следовательно, и о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний, характерных для этой категории лиц.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References

1. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D., Meredith I.T., Knab S., Delagrang D., Lieberman E.H., Ganz P., Creager M.A., Yeung A.C., Selwyn A.P. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995, vol. 26, no. 5, pp. 1235–1241.
2. Jestkost' 'sodistoy stenki i otrazhenie pul'sovoy volny' v svyazi s arterial'noy gipertenziey [Vascular wall stiffness and pulse wave reflection due to arterial hypertension] [electronic

resource]. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/zhestkost-sodistoy-stenki-i-otrazhenie-pulsovoy-volny-v-svyazi-s-arterialnoy-gipertenziey>. (accessed 24.05.2019). (in Russian).

3. Julian P.J., Halcox, Donald A.E., Ellins E., Witte D.R., Shipley M.J., Brunner E.J., Marmot M.G., Deanfield J.E. Endothelial Function Predicts Progression of Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation*, 2009, vol. 119, pp. 1005–1012. <http://circ.ahajournals.org/content/119/7/1005>.

Таблица 2.
Сравнительная характеристика уровня нейрогуморальных показателей в основной и контрольной группах

4. Trzepizur W, Gagnadoux F, Abraham P, Rousseau P, Meslier N, Saumet J.L., Racineux J.L. Microvascular endothelial function in obstructive sleep apnea: Impact of continuous positive airway pressure and mandibular advancement. *Sleep Med*, 2009, vol. 10, No. 7, pp. 746–752.
5. von Känel R, Dimsdale J.E. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest*, 2003, vol. 124, no 5, pp. 1956–1967.
6. Zamarrón-Sanz C., Ricoy-Galbaldon J., Gude-Sampedro F., Riveiro-Riveiro A. Plasma Levels of Vascular Endothelial Markers in Obstructive Sleep Apnea. *Archives of Med Res*, 2006, vol. 37, no. 4, pp.552–555.
7. Niu X., Chen X., Xiao Y., Dong J., Zhang R., Lu M., Kong W. The Differences in Homocysteine Level between Obstructive Sleep Apnea Patients and Controls: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 4 e95794. doi: 10.1371/journal.pone.0095794. eCollection 2014.
8. Oyama J., Yamamoto H., Maeda T., Ito A., Node K., Makino N. Continuous positive airway pressure therapy improves vascular dysfunction and decreases oxidative stress in patients with the metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome. *Clin. Cardiol*, 2012, vol. 35, no. 4, pp. 231–236.
9. Dyugovskaya L., Lavie P., Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2002, vol. 165, no. 7, pp. 934–939.
10. El Solh A.A., Akinnusi M.E., Berim I.G., Peter A.M., Paasch L.L., Szarpa K.R. Hemostatic implications of endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath. Schlaf Atm.*, 2008, vol. 12, no. 4, pp 331–337.
11. Dyugovskaya L., Polyakov A., Lavie P., Lavie L. Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, vol. 177, no. 5, pp. 544–554.
12. Cofta S., Wysocka E., Dziegielewska-Gesiak S., Michalak S., Piorunek T., Batura-Gabryel H., Torlinski L. Plasma selectins in patients with obstructive sleep apnea. *Adv Exp Med Biol*, 2013, vol. 756, pp. 113–119.
13. Kritikou I., Basta M., Vgontzas A.N., Pejovic S., Liao D., Tsaousoglou M., Bixler E.O., Stefanakis Z., Chrousos G.P. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. *Eur Respir J*, 2014, vol. 43, no. 1, pp. 145–155.
14. Craig, S.E., Kohler M., Nicoll D., Bratton D.J., Nunn A., Davies R., Stradling J. Continuous positive airway pressure improves sleepiness but not calculated vascular risk in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomised controlled trial. *Thorax*, 2012, vol. 67, no. 12, pp. 1090–1096.
15. Nadeem R., Molnar J., Madbouly E.M., Nida M., Aggarwal S., Sajid H., Naseem J., Loomba R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis *J Clin Sleep Med*, 2013, vol. 9, no. 10, pp. 1003–1012.
16. Zwaka T.P., Hombach V., Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis *Circulation*, 2001, vol. 103, no. 9, pp. 1194–1197.
17. Ciccone M.M., Scicchitano P., Zito A., Cortese F., Boninfante B., Falcone V.A., Quaranta V.N., Ventura V.A., Zucano A., Di Serio F., Damiani M.F., Resta O.. Correlation between inflammatory markers of atherosclerosis and carotid intima-media thickness in Obstructive Sleep Apnea. *Mol Basel Switz*, 2014, vol. 19, no. 2, pp. 1651–1662.
18. Taheri S., Austin D., Lin L., Nieto F.J., Young T., Mignot E. Correlates of serum C-reactive protein (CRP)-no association with sleep duration or sleep disordered breathing. *Sleep*, 2007, vol. 30, no. 8, pp. 991–996.
19. Saarelainen S., Hasan J. Circulating endothelin-1 and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 2000, vol. 16, no. 4, pp. 794–795.
20. Gjørup P.H., Sadauskienė L., Wessels J., Nyvad O., Strunge B., Pedersen E.B. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens*, 2007, vol. 20, no. 1, pp. 44–52.
21. Pohl U., Busse R. Differential vascular sensitivity to lumenally and adventitially applied endothelin-1. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989, vol. 13, no. 5, pp. 188–90.
22. Niu, X., Chen X., Xiao Y., Dong J., Zhang R., Lu M., Kong W. The differences in homocysteine level between obstructive sleep apnea patients and controls: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 4, pp. e95794. doi: 10.1371/journal.pone.0095794. eCollection 2014.
23. Ryan S., Nolan G.M., Hannigan E., Cunningham S., Taylor C., McNicholas W.T. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax*, 2007, vol. 62, no. 6, pp. 509–514.
24. Shamsuzzaman A., Amin R.S., Calvin A.D., Davison D., Somers V.K. Severity of obstructive sleep apnea is associated with elevated plasma fibrinogen in otherwise healthy patients. *Sleep Breath*, 2014, vol. 18, no. 4, pp. 761–766.

Поступила 02.05.2019