

Активность симпатической нервной системы и уровень лептина у пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне

*Н.Э. Звартау, Ю.В. Свирыев, О.П. Ротарь, И.В. Емельянов, Н.К. Меркулова, А.О. Конради, А.Л. Калинкин**

ФГУ «НИИ Кардиологии имени В.А. Алмазова» Росздрава, Санкт-Петербург

* Городская клиническая больница № 83, Москва

Резюме: Целью настоящего исследования было изучение активности симпатической нервной системы (СНС) и уровня лептина у пациентов с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна (СОАГС). Для этого было обследовано 75 пациентов с СОАГС и 40 сопоставимых по возрасту, массе тела, ИМТ, уровню артериального давления пациентов без нарушений дыхания во время сна. Было выявлено, что пациенты с СОАГС характеризуются более значимым повышением активности СНС, которое помимо повторных эпизодов гипоксии/гиперкапнии ассоциировано с более выраженным андронидным ожирением и повышением уровня лептина в сыворотке крови.

Ключевые слова: СОАГС, симпатическая нервная система, ожирение, лептин.

Sympathetic nervous system and serum leptin level in obese patients with and without obstructive sleep apnea

*N.E. Zvartau, Yu.V. Sviryaev, O.P. Rotari, I.V. Emelyanov, N.K. Merculova, A.O. Conrady, A.L. Kalinkin**

Almazov Research Institute of Cardiology, Saint-Petersburg

* City clinical hospital № 83, Moscow

Resume: The aim of the present study was to investigate sympathetic nervous system activity and serum leptin level in obese patients with and without obstructive sleep apnea (OSA). We examined 75 OSA patients and 40 age, weight, BMI and blood pressure levels matched obese patients without OSA. As a result, patients with OSA had higher sympathetic activity associated not only with repetitive episodes of hypoxia/hypercapnia during sleep, but also with more marked central obesity and higher serum leptin level.

Key words: OSA, sympathetic nervous system, obesity, leptin.

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне (СОАГС) признан независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Однако патогенетические механизмы, связывающие нарушения дыхания во время сна и сердечно-сосудистую патологию (развитие артериальной гипертензии (АГ), метаболических нарушений, усугубление проявлений ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца) изучены недостаточно. Это связано с наличием общих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и СОАГС, таких как ожирение, средний возраст, мужской пол, курение.

Среди основных механизмов влияния СОАГС на развитие метаболических нарушений и АГ рассматривается повышение активности симпатической нервной системы (СНС) вследствие эпизодов гипоксии и гиперкапнии во время сна и частых пробуждений [2, 3, 4, 5, 6]. Это было продемонстрировано в экспериментальных условиях, когда повторные эпизоды гипоксии у крыс в течение 35

дней приводили к повышению активности СНС и увеличению среднесуточного артериального давления (АД) на 10 мм рт.ст. [4]. А также подтверждается данными клинических исследований с использованием микронейрографии симпатических нервов, измерением концентрации катехоламинов в плазме крови и моче [3, 5, 6]. Хотя остается не ясным, почему у больных с СОАГС повышение активности СНС сохраняется и в течение дня, когда эпизодов апноэ и гипоксии не возникает [7].

В то же время некоторые авторы предполагают, что повышение активности СНС у больных с СОАГС обусловлено часто сопутствующим ожирением, которое присутствует примерно у 70% пациентов с нарушением дыхания во сне [8, 9]. А повышение активности СНС, которая в нормальных условиях играет важную роль как в регуляции сердечно-сосудистой системы, так и энергетического баланса, рассматривается как одно из центральных звеньев патофизиологии ожирения [10, 11, 12].

Однако при анализе литературных данных о повышении симпатической активности у больных с ожирением можно обнаружить, что они крайне противоречивы. С одной стороны, результаты исследований как с применением микронейрографии симпатических нервов [13, 14], так и с измерением уровня катехоламинов в плазме крови и моче [15, 16] свидетельствуют в пользу ассоциации ожирения и повышения активности СНС. С другой – результаты некоторых экспериментальных [17, 18] и клинических исследований [19, 20] этого не подтверждают. Более того, на экспериментальных моделях было показано, что ожирение сопровождается снижением симпатического тонуса, что способствует дальнейшему увеличению массы тела в связи со снижением уровня основного обмена [17, 18, 21].

Все это дало основание многим исследователям предположить, что само по себе ожирение не сопровождается повышением активности СНС, а с учетом крайне низкого уровня диагностики нарушений дыхания во сне в популяции [22] и тесной взаимосвязи ожирения и СОАГС это и приводит к противоречивости результатов различных исследований, так как в них не проводилась оценка наличия сопутствующих нарушений дыхания во сне, а именно этот фактор приводит к активации СНС у больных с ожирением.

В то же время повышение активности СНС при ожирении можно частично объяснить наличием состояния лептинорезистентности. Лептин секретируется адипоцитами жировой ткани и, действуя на уровне гипоталамуса, в норме понижает аппетит и активирует термогенез, способствуя снижению веса [23]. Однако при ожирении лептин утрачивает свою физиологическую роль, и его уровень в сыворотке крови экспоненциально увеличивается с повышением массы тела [24]. Известно, что существует тесная двусторонняя связь между активностью СНС и лептином. В эксперименте на крысах инфузия лептина повышала симпатическую активность в почках, надпочечниках и бурой жировой ткани [25]. В клинических исследованиях было показано, что уровень лептина независимо от массы тела ассоциируется с симпатической активностью [26]. В то же время, внутривенное введение адреналина у людей с нормальной массой тела приводит к снижению уровня лептина в сыворотке крови и экспрессии его РНК в адипоцитах [27].

Однако по данным некоторых авторов наличие нарушений дыхания во сне ассоциировалось с более чем двукратным повышением уровня лептина в сыворотке крови у пациентов мужского пола с ожирением [28], хотя результаты других исследований этого не подтверждают [29].

С учетом такой противоречивости и недостаточности литературных данных представляется интересным изучение активности симпатической нервной системы, уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия нарушений дыхания во время сна, что и послужило предпосылкой к проведению настоящего исследования.

Материал и методы

В исследование было включено 115 больных с избыточной массой тела, ожирением в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $54,2 \pm 7,8$ лет). Среди обследованных было 73 (63,5%) мужчин и 42 (36,5%) женщи-

ны. В исследовании приняли участие пациенты, находившиеся на лечении в НИИК имени В.А. Алмазова за период с 2002 по 2006 годы и соответствующие критериям включения: индекс массы тела от 25 кг/м^2 ; отсутствие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, которая могла бы оказать влияние на исследуемые параметры (ИБС, гемодинамически значимых нарушений ритма, сердечной недостаточности, клапанных поражений, кардиомиопатии и др.); отсутствие факторов, предрасполагающих к возникновению синдрома апноэ во сне (врожденные: аномалии строения лицевого черепа (макро- и ретрогнатия), макроглоссия; приобретенные: изменения лицевого черепа при ревматоидном артрите; ЛОР-патология; заболевания сопровождающиеся гипертрофией лимфоидной ткани глотки (лимфома Ходжкина и ВИЧ-инфекция); эндокринные заболевания (акромегалия и гипотиреоз); неврологические заболевания; отсутствие тяжелой сопутствующей патологии (хронические заболевания печени, почек, сахарный диабет и др.).

У всех больных проводилось измерение антропометрических показателей. Определялись рост, масса тела, рассчитывался ИМТ как отношение массы тела к росту в метрах возведенному в квадрат. Определялись окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ), и их соотношение (ОТ/ОБ). При повышении этого показателя более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин ожирение расценивалось как андроидное (центральное, абдоминальное), в остальных случаях как гиноидное (периферическое, глутеофemorальное).

Измерение АД проводилось в положении сидя после 10 минутного отдыха трехкратно с интервалом в 2 минуты, вычислялось среднее из двух последних измерений.

Полисомнографическое исследование проводилось при помощи портативной диагностической системы Эмблетта (производство Австралии).

Активность симпатической нервной системы оценивалась по результатам спектрального анализа вариабельности сердечного ритма в покое, которое проводилось на аппаратном комплексе Кардио-8, «АПРИ» (г. Санкт-Петербург) после 20 минутного отдыха в горизонтальном положении, в условиях покоя в тихой комнате при спокойном освещении, в утренние часы (от 10.00 до 13.00 часов), при температуре окружающего воздуха $20-22^\circ\text{C}$. Пациенты были специально проинструктированы перед проведением исследования (в течение 12 часов не курили, не употребляли напитков, содержащих кофеин, в течение 36 часов не употребляли алкоголь, в день исследования рекомендовался легкий завтрак).

Ритмограмма регистрировалась в покое (512 отсчетов, 7-10 минут) и после перевода больного в положение пассивного ортостаза 70° с упором на стопы на поворотном столе. АД регистрировалось в начале исследования и в условиях ортостаза на 1-й и 3-й минуте.

В дальнейшем с помощью специальной программы проводился спектральный анализ вариабельности сердечного ритма. При этом автоматически вычислялись показатели частотной области – мощности очень низких частот, низких частот, в большей степени отражающие активность симпатической нервной системы, и высоких частот спектра, рассчитывался вегетативный индекс – отношение мощностей низкочастотной к высокочастотной областей за стандартные 5-минутные отрез-

ки времени в исходном горизонтальном положении тела пациента, и в течение всего периода ортостаза. Анализировались исходные характеристики вариабельности ритма сердца и их изменение при переводе в ортостаз.

Уровень лептина в сыворотке крови определялся иммунорадиометрическим методом с использованием набора Active Human Leptin IRMA DSL-23100i (производство фирмы Diagnostic Systems Laboratories, Inc., США).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета «Statistica» версии 6.0 (StatSoft Inc., США). Данные приведены в виде средних (M) ± стандартное отклонение (σ). Различия считались достоверными при p<0,05.

Характеристика основной и контрольной группы.

По результатам полисомнографического исследования в зависимости от наличия СОАГС было сформировано две исследуемые группы (табл.1).

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатели	Пациенты с СОАГС (n=75)	Пациенты без СОАГС (n=40)	Значение p
Индекс апноэ/гипопноэ	37,9±18,7	2,8±1,5	p<0,001
Возраст, лет	55,2±8,3	53,6±7,4	p>0,05
Рост, см	169,8±7,2	170,7±9,6	p>0,05
Вес, кг	105,3±19,2	104,2±19,5	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	35,2±6,3	34,3±6,7	p>0,05
Длительность АГ, лет	11,4±9,2	12,1±8,6	p>0,05
АДс, «офисное», мм рт.ст.	160,1±8,4	158,3±8,6	p>0,05
АДд, «офисное», мм рт.ст.	96,3±7,9	95,9±8,4	p>0,05

В основную группу вошли больные с СОАГС (75 пациентов, из них 57 мужчин и 18 женщин, индекс апноэ/гипопноэ (ИА/Г) 37,9±18,7 эпизодов за час сна). Контрольную группу составили больные без нарушений дыхания во время сна (40 пациентов, из них 25 мужчин и 15 женщин, ИА/Г 2,8±1,5 эпизодов за час сна).

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, ИМТ, длительности АГ и показателям «офисных» измерений артериального давления.

Окружность талии (ОТ) у больных с СОАГС была больше по сравнению с контрольной группой (116,5±9,7 и 107,9±12,6 см, p=0,002), хотя различий по массе тела и ИМТ между группами выявлено не было. Среди больных с СОАГС андройдный тип ожирения, был диагностирован у 100 % пациентов. В контрольной группе количество пациентов с различным типом ожирения было практически одинаковым: у 57,5 % (23 пациента, из них 18 мужчин и 5 женщин) был диагностирован андройдный тип ожирения, а у 42,5 % (17 пациентов, из них 7 мужчин и 10 женщин) – гиноидный.

Анализ пациентов с андройдным типом ожирения выявил более высокие значения ОТ у больных с нарушением дыхания во сне по сравнению с контрольной группой (116,5±9,7 и 110,4±7,6 см, p=0,001, соответственно).

Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма в покое и в пробе с пассивным ортостазом

В целом во всех группах наблюдалось снижение общей вариабельности сердечного ритма. Однако у пациентов с СОАГС значения низкочастотного компонента спектра и симпатовагального индекса, в большей степени отражающих активность симпатической нервной системы, были выше, по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне. В свою очередь у пациентов контрольной группы с андройдным типом ожирения отмечалась тенденция к несколько более высоким значениям низкочастотного компонента спектра, по сравнению с пациентами с гиноидным типом ожирения. При

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ПОКОЕ И В ПРОБЕ С ПАССИВНЫМ ОРТОСТАЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ

Показатели	Пациенты с СОАГС (n=75)	Пациенты без СОАГС (n=40)	
		Андройдное ожирение (n=23)	Гиноидное ожирение (n=17)
Стандартное отклонение RR интервалов, мс	36,5±7,8	36,3±6,5	37,2±7,3
Общая мощность спектра, мс ²	620,1±45,3	692,5±55,4	634,2±33,3
Низкочастотный компонент, мс ²	317,8±34,8**	251,3±23,0	236,2±47,6
Высокочастотный компонент, мс ²	128,5±17,7	124,1±12,3	120,8±12,4
Симпто-вагальный индекс	2,5±0,8*	1,9±0,5	1,9±0,3
Ортостаз			
Общая мощность спектра, мс ²	512,3±47,1	486,9±38,4	490,2±33,9
Низкочастотный компонент, мс ²	232,3±45,9	226,2±55,8	227,2±46,1
Высокочастотный компонент, мс ²	123,7±13,4	122,9±13,9	122,3±15,2
Симпто-вагальный индекс	1,9±0,7	1,9±0,9	1,9±0,6

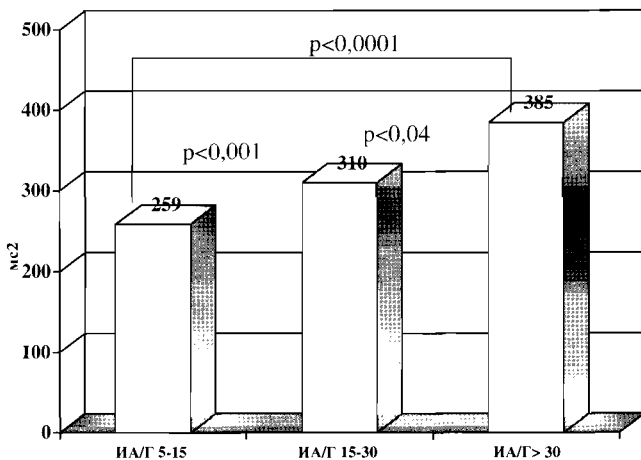
Примечание: * – p<0,01 по сравнению с пациентами контрольной группы; ** – p<0,001 по сравнению с пациентами контрольной группы.

проведении пассивной ортостатической пробы ни в одной из групп прироста в значении симпатовагального индекса не отмечалось, наоборот, наблюдалась тенденция к его уменьшению (табл. 2).

При корреляционном анализе установлено, что увеличение низкочастотного компонента спектра у больных с СОАГС ассоциировано с ИА/Г ($r=0,598$, $p<0,0001$), с массой тела ($r=0,390$, $p=0,02$), ИМТ ($r=0,339$, $p=0,04$) и ОТ ($r=0,333$, $p=0,05$). У больных контрольной группы с андронидным типом ожирения также наблюдалась связь низкочастотного компонента спектра с ОТ ($r=0,455$, $p=0,01$).

При анализе подгрупп по степени тяжести нарушений дыхания во сне было установлено, что значение низкочастотного компонента спектра возрастает с увеличением тяжести обструктивного апноэ/гипопноэ во сне ($KW=13,17$, $p=0,001$), (рис. 1).

Рисунок 1. Значение низкочастотного компонента спектра по данным вариабельности сердечного ритма в покое у больных с различной степенью тяжести нарушений дыхания во сне



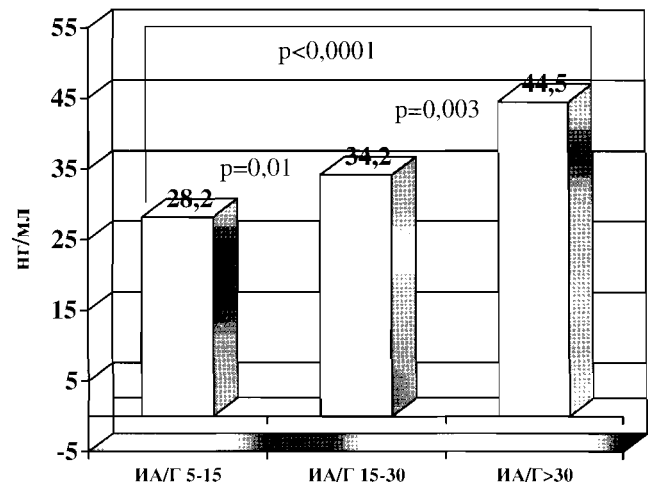
Уровень лептина в сыворотке крови

Уровень лептина в сыворотке крови был выше у больных с СОАГС по сравнению с контрольной группой ($36,6\pm 9,4$ и $23,3\pm 7,7$ нг/мл, соответственно; $p=0,01$). При анализе подгрупп по степени тяжести нарушений дыхания во сне было установлено, что уровень лептина в сыворотке крови повышается с увеличением тяжести обструктивного апноэ/гипопноэ во сне ($KW=13,17$, $p=0,001$), (рис. 2).

При разделении на подгруппы по степени ожирения различий в уровне лептина у пациентов с СОАГС получено не было ($KW=5,7$, $p=0,08$).

У пациентов контрольной группы с андронидным ожирением наблюдалась тенденция к более высокому уровню лептина, по сравнению с больными с гиноидным типом ожирением ($24,7\pm 5,0$ и $20,9\pm 6,5$ нг/мл, соответственно; $p=0,06$). При анализе подгрупп по степени ожирения пациентов контрольной группы было установлено, что уровень лептина в сыворотке крови повышается

Рисунок 2. Уровень лептина в сыворотке крови у больных с различной степенью тяжести нарушений дыхания во сне



с увеличением ИМТ ($KW=17,15$, $p=0,0001$), при этом уровень лептина был выше у пациентов со второй степенью ожирения по сравнению с первой, и у пациентов с ожирением третьей степени по сравнению со второй ($p=0,0003$ и $p=0,002$, соответственно).

При корреляционном анализе у пациентов с СОАГС установлена связь уровня лептина с ИА/Г ($r=0,475$, $p<0,0001$), с ИМТ ($r=0,462$, $p=0,0002$), и с ОТ ($r=0,387$, $p=0,03$). У пациентов контрольной группы наблюдалась связь уровня лептина в сыворотке крови и ИМТ ($r=0,377$, $p=0,04$).

Множественный регрессионный анализ с использованием ИА/Г, массы тела, ИМТ и ОТ в качестве независимых переменных показал, что уровень лептина в сыворотке крови у больных с СОАГС в основном определяется ИА/Г ($\beta=0,450$, $p=0,01$), и наблюдалась лишь тенденция к зависимости от ИМТ ($\beta=0,314$, $p=0,07$). В то время как у пациентов контрольной группы наибольшее влияние на уровень лептина в сыворотке крови имел ИМТ пациентов ($\beta=0,375$, $p=0,02$).

Обсуждение полученных результатов

По результатам настоящего исследования больные с обструктивным апноэ/гипопноэ во сне характеризовались более значимым повышением активности СНС по данным вариабельности сердечного ритма в покое по сравнению с пациентами контрольной группы как с андронидным, так и гиноидным типом ожирения.

С одной стороны, это можно объяснить наличием специфического патогенетического механизма активации СНС у пациентов с СОАГС. Повторные эпизоды апноэ и гипопноэ сопровождаются снижением насыщения крови кислородом – гипоксией и гиперкапнией, что через воздействие на хеморефлекторную функцию приводит к повышению активности СНС. В нашем исследовании это подтверждается ассоциацией ИА/Г с низкочастотным компонентом спектра при спектральном анализе вариабельности сердечного ритма в покое, а также достоверным влиянием фактора тяжести апноэ на его значение. Многочисленные исследования в этой области согласуются с полученными нами результатами [2, 3, 4].

С другой – исследования последних лет показали, что активность СНС у больных с андронидным ожирением преимущественно связана именно с висцеральными, а не с подкожными жировыми отложениями [14]. При этом при одинаковой массе тела распределение жировых отложений может быть разным, и, как следствие, и активность СНС будет различна. Это приводит к противоречивости данных различных исследований, так как в них преимущественно оценивалось влияние массы тела и ИМТ на повышение активности СНС. Возможно, выявленная ассоциация низкочастотного компонента спектра и ОТ у пациентов без нарушений дыхания во время сна с андронидным типом ожирения отражает именно этот аспект.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о большей частоте именно андронидного ожирения у больных с СОАГС, при этом ОТ у них была выше по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне с таким же типом ожирения. И, хотя, ОТ не способна в полной мере отразить количество висцерального жира, в некоторых исследованиях была показана ассоциация СОАГС в большей степени именно с висцеральными жировыми отложениями, и в меньшей степени с подкожным жиром в области живота [29]. Таким образом, можно предположить, что более высокие значения ОТ у больных с СОАГС в настоящем исследовании отражают большее количество как подкожного, так и висцерального жира при сопоставимой с контрольной группой массе тела и ИМТ. В свою очередь, это также способствует повышению симпатической активности у этих больных.

Еще одним фактором активации СНС как у больных с ожирением, так и у пациентов с нарушениями дыхания во сне является повышение уровня лептина в сыворотке крови и состояние лептинорезистентности. По результатам настоящего исследования, пациенты с СОАГС характеризовались значительно более высоким уровнем лептина по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне при сопоставимой массе тела и ИМТ.

Можно выявить несколько механизмов, объясняющих такое выраженное повышение уровня лептина у больных с СОАГС. С одной стороны, содержание матричной РНК лептина максимально именно в адипоцитах подкожно-жировой клетчатки [30, 31], в эксперименте было показано, что в основном подкожная, а не висцеральная жировая ткань секретирует лептин [32], а уровень лептина в сыворотке в большей степени коррелирует с количеством подкожного жира [33]. Полученные данные о более выраженном андронидном ожирении и ОТ у пациентов с СОАГС позволяют предположить, что это и определяет более высокий уровень лептина в сыворотке крови у этих больных. Однако по нашим данным уровень лептина в большей степени определялся значением ИА/Г. Более того, в другом исследовании было показано, что при применении СИПАП-терапии происходит снижение уровня лептина, при этом ни масса тела, ни ОТ не изменяются [34].

Возможным объяснением такого независимого влияния СОАГС на развитие лептинорезистентности является то, что ИА/Г и гипоксия могут рассматриваться как показатели степени физиологического стресса вследствие нарушений дыхания во сне. Стресс может привес-

ти к увеличению уровня лептина через активацию его секреции или другими путями [35], а в эксперименте на мышцах было показано, что лептин может предотвращать дыхательные нарушения [36]. Таким образом, повышенные уровни лептина у пациентов с СОАГС может представлять собой компенсаторный ответ на гиповентиляцию вследствие апноэ и гипопноэ, и подтверждением этого является уменьшение его концентрации на фоне СИПАП-терапии.

При этом, у пациентов с ожирением и СОАГС утрачивается отрицательная обратная связь между повышением активности СНС и уровнем лептина в сыворотке крови, что согласуется и с результатами некоторых исследований, которые продемонстрировали, что медикаментозное воздействие на СНС не оказывает никакого влияния на уровень лептина в сыворотке у больных с ожирением [37, 38]. В то же время, высокий уровень лептина сохраняет свое активирующее воздействие на СНС.

Таким образом, у больных с ожирением повышение уровня лептина в сыворотке и состояние «лептинорезистентности» могут рассматриваться как один из механизмов активации СНС, что является еще одним аргументом против мнения об исключительной роли нарушений дыхания во сне в повышении активности СНС у этих больных. Это находит отражение и в результатах настоящего исследования, продемонстрировавшего ассоциацию уровня лептина и низкочастотного компонента спектра при спектральном анализе вариабельности сердечного ритма в покое у больных контрольной группы с андронидным типом ожирения. В то же время, более высокие значения уровня лептина в сыворотке у больных с СОАГС являются еще одним механизмом повышения активности СНС и ее сохранения во время бодрствования, когда больные не страдают от эпизодов апноэ и гипопноэ, а, следовательно, и гипоксии.

Заключение

Таким образом, по результатам исследования больные с СОАГС характеризуются более значимым повышением активности СНС и уровня лептина в сыворотке крови по сравнению с пациентами с ожирением, но без нарушений дыхания во сне.

Повышение активности СНС у пациентов с апноэ ассоциировано не только с повторными эпизодами гипоксии/гиперкапнии, но и с большей частотой и выраженностью андронидного ожирения и увеличением уровня лептина.

С учетом роли гиперактивности СНС в патогенезе основных компонентов метаболического синдрома, пациентов с СОАГС можно отнести к группе высокого риска развития как метаболических нарушений, так и сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Литература

1. Roux F., D'Ambrosio C., Mohsenin V. et al. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 2000; 108: 396-402.
2. Somers V.K., Dyken M.E., Clary M.P. et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J. Clin. Invest.* 1995; 96:1897-1904.
3. Narkiewicz K., Somers V.K. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J. Hypertens.* 1997; 12: 1613-1619.

4. Fletcher E.C. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea: experimental hypoxia and sympathetic activity. *Sleep* 2000; 23(4): S127-131.
5. Phillips B.G., Somers V.K. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir. Physiol.* 2000; 119: 181-187.
6. Salvador J., Iriarte J., Silva C. et al. The obstructive sleep apnoea syndrom in obesity: a conspirator in the shadow. *Rev. Med. Univ. Nevrr* 2004; 48:55-62.
7. Narkiewicz K., Montano N., Cogliati C. et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98(11): 1071-1077.
8. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994; 154 (15): 1705-11.
9. Coy T.V., Dimsdale J.E., Ancoli I.S. et al. Sleep apnoea and sympathetic nervous system activity: a review. *J. Sleep. Res.* 1996; 5: 42-50.
10. Krieger D.R., Landsberg L. Obesity and hypertension. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management, NY: Raven Press Publishers. 1995: 2367-2389.
11. Macdonald I.A. Advances in our understanding of the role of sympathetic nervous system in obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord* 1995; 19(1): S2-S7.
12. Reaven G.M., Lithell L.O., Lansberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *New Engl. J. Med.* 1996; 334: 374-381.
13. Grassi G., Seravalle G., Cattaneo B.M. et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects *Hypertension* 1995; 25: 560-563.
14. Alvarez G.E., Beske S.D., Ballard T.P et al. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002; 106: 2533-2536.
15. Troisi R.J., Weiss S.T., Parker D.R. et al. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension* 199; 17: 669-677.
16. Tuck M.L. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 167-177.
17. Bray G.A., York D.A., Fisler J.S. Experimental obesity: a homeostatic failure due to defective nutrient stimulation of the sympathetic nervous system. *Vitam. Horm.* 1989; 45: 1-125.
18. Bray G.A. MONA LISA hypothesis: most obesities known are low in sympathetic activity. *Progress in Obesity Research.* John Libbey and Co. 1990: 61-66.
19. Rumantir M.S., Vaz M., Jennings G.L. et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1125-1133.
20. Vaz M., Jennings G., Turner A. et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1997; 96: 3423-3429.
21. Ravussin E., Pratley R.E., Maffei M. et al. Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. *Nat. Med.* 1995;3: 238-240.
22. Holden C. Wake-up call for sleep research. *Science* 1993; 259: 305.
23. Campfield L.A., Smith F.J., Guisez Y. et al. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-549.
24. Caro J.F., Sinha M.K., Kolaczynski J.W. et al. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-1462.
25. Dunbar J.C., Hu Y., Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbal and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997; 46: 2040-2043.
26. Paolisso G., Manzella D., Montano N. et al. Plasma leptin concentrations and cardiac autonomic nervous system in healthy subjects with different body weights. *J. Clin. Endocrinol.* 2000; 85: 1810-1814.
27. Carulli L., Ferrari S., Bertolini M. et al. Regulation of ob gene expression: evidence for epinephrine-induced suppression in human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 3309-3312.
28. Phillips B.G., Kato M., Narkiewicz K. et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am. J. Physiol.* 2000; 279: H234-H237.
29. Schafer H., Pauleit D., Sudhop T. et al. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 122:774-778.
30. Montague C.T., Prins J.B., Sanders L. et al. Depot and sex-specific differences in human leptin mRNA expression. *Diabetes* 1997; 46: 342-347.
31. Lefebvre A.M., Laville M., Vega N. et al. Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diabetes* 1998; 47: 98-103.
32. Harmelen V.V., Reynisdottir S., Eriksson P. et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998; 47: 913-917.
33. Bennet F., Mcfarlane-Anderson N., Wilks R. et al. Leptin concentration in women is influenced by regional distribution of adipose tissue. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 66: 1340-1344.
34. Ip M.S., Lam B., Chan L.Y. et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and it reversed by nasal continuous positive airway pres – sure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2166-2171.
35. Heiman M.I., Ahima L.S., Craft B. et al. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology* 1997; 138: 3859-3863.
36. O'Donnel C.P., Schaub C.B., Haines A.S. et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1477-1484.
37. Mackintosh R.M., Hirsh J. The effects of leptin administration in non-obese human subjects. *Obes. Res.* 2001; 9: 462-469.
38. Amador N., Perez-Luque E., Malacara J. et al. Leptin and heart sympathetic activity in normotensive obese and non-obese subjects. *Ital. Heart J.* 2004; 5: 29-35.