

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Коморбидные инсомния и артериальная гипертензия: патогенетические модели и перспективные биомаркеры

**И. А. Фильченко^{1,2,3}, Л. С. Коростовцева¹,
Н. М. Терещенко², Ю. В. Свиряев^{1,2}, И. А. Вознюк⁴**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Коростовцева Людмила Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккурадова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812) 702–37–33.
E-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
01.03.19 и принята к печати 20.04.19.*

Резюме

В данной обзорной статье описаны основные механизмы возникновения и поддержания коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии с учетом актуальных патогенетических сценариев инсомнии, включающих концепцию симпатической активации, нейробиологическую модель инсомнии и трехфакторную модель. Результаты единичных клинических исследований свидетельствуют о взаимосвязи уровней артериального давления с гиперактивацией центральной нервной системы во время сна, характеризующейся по электроэнцефалографической активности в диапазоне β -спектра, и с показателями латентности сна. Тем не менее биологически активные вещества, опосредующие так называемое «нейрогенное воспаление», также играют значимую роль в поддержании гомеостаза при воздействии эндогенных и экзогенных стрессорных факторов. Функции интерлейкина-6, гамма-аминомасляной кислоты, субстанции P, мелатонина, серотонина и орексина в норме и в патологии позволяют высказать предположение об их участии в механизмах реализации взаимосвязи инсомнии и артериальной гипертензии. Подчеркивается важность трактовки инсомнии в качестве отдельной нозологической единицы, сопутствующей артериальной гипертензии, и актуальность исследований молекулярных механизмов взаимосвязи инсомнии и артериальной гипертензии с целью определения перспективных терапевтических мишеней и прогностических маркеров при конкретном патогенетическом сценарии.

Ключевые слова: инсомния, бессонница, артериальная гипертензия, биомаркер, нейрогенное воспаление

Для цитирования: Фильченко И. А., Коростовцева Л. С., Терещенко Н. М., Свиряев Ю. В., Вознюк И. А. Коморбидные инсомния и артериальная гипертензия: патогенетические модели и перспективные биомаркеры. Артериальная гипертензия. 2019;25(2): 143–157. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-143-157

Comorbid insomnia and arterial hypertension: pathogenetic models and promising biomarkers

I. A. Filchenko^{1,2,3}, L. S. Korostovtseva¹,
N. M. Tereshchenko², Y. V. Sviryaev^{1,2}, I. A. Voznjouk⁴

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology
and Biochemistry, St Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named
after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg I. I. Dzhanlidze Research Institute
of Emergency Medicine, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyudmila S. Korostovtseva,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: korostovtseva_ls@
almazovcentre.ru

Received 1 March 2019;
accepted 20 April 2019.

Abstract

The review describes the major mechanisms for the initiation and maintenance of comorbid insomnia and arterial hypertension based on the relevant pathogenetic scenarios of insomnia such as the concept of sympathetic activation, the neurobiological model of insomnia, and stress-diathesis model (or 3-P model). The clinical data are lacking, and available clinical studies indicate the association between blood pressure levels and the hyperactivation of the central nervous system during sleep, characterized by electroencephalographic β -activity, and with sleep latency. However, biologically active substances involved in “neurogenic inflammation” also play a significant role in homeostasis maintenance following the exposure to endogenous and exogenous stress factors. The functions of interleukin-6, gamma-aminobutyric acid, substance P, melatonin, serotonin and orexin in normal and pathological conditions indicate their contribution to the development of comorbid insomnia and hypertension. We emphasize the role of insomnia as a separate nosological unit, comorbid with hypertension, as well as the importance of research of molecular mechanisms underlying the association between insomnia and arterial hypertension aimed at identification of therapeutic targets and prognostic markers.

Key words: insomnia; sleeplessness, hypertension, biomarker, neurogenic inflammation

For citation: Filchenko IA, Korostovtseva LS, Tereshchenko NM, Sviryaev YuV, Voznjouk IA. Comorbid insomnia and arterial hypertension: pathogenetic models and promising biomarkers. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(2):143–157. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-143-157

Введение

Инсомния характеризуется трудностями засыпания, поддержания сна или ранними пробуждениями, регистрируемыми 3 и более раз в неделю на протяжении 3 и более месяцев [1]. В зависимости от используемого диагностического критерия инсомния описана у 6–10% популяции [2]. Инсомния сопутствует многим психическим нарушениям и соматическим заболеваниям, при которых имеют место нарушения дыхания, хронический болевой синдром, расстройства желудочно-кишечного трак-

та или двигательные расстройства [3–7]. Кроме того, инсомния рассматривается как потенциальный фактор, предрасполагающий к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность и артериальную гипертензию [8]. В связи с тем, что артериальная гипертензия является одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в данной обзорной статье особое внимание мы уделяем возможным патогенетическим механизмам, лежащим в основе связи между инсомнией и ар-

териальной гипертензией, а также потенциальным биомаркерам, которые могут свидетельствовать об этом взаимодействии.

Взаимосвязь инсомнии и артериальной гипертензии по данным эпидемиологических исследований

К настоящему времени накоплен достаточный пул исследований, свидетельствующих о взаимосвязи инсомнии и артериальной гипертензии, однако зачастую результаты исследований противоречивы [9]. Мы бы хотели обратить внимание на результаты отдельных исследований. По данным Y. Zhan и соавторов (2014), частота артериальной гипертензии у пациентов без инсомнии и с инсомнией составляет 37,3% и 48,0% случаев соответственно [10], в то время как у пациентов с артериальной гипертензией инсомния наблюдается в 1,5 раза чаще, чем у пациентов без артериальной гипертензии [11], что может указывать на наличие двусторонней взаимосвязи между инсомнией и артериальной гипертензией. В ретроспективном когортном исследовании с участием населения Тайваня (2016) было установлено, что у пациентов с инсомнией риск развития артериальной гипертензии на 21% выше по сравнению с пациентами без инсомнии [12]. Также было показано, что именно объективно определяемая короткая продолжительность сна ассоциирована с наличием артериальной гипертензии [13, 14]. В обсервационном популяционном исследовании с периодом наблюдения в 7,5 года J. Fernandez-Mendoza и соавторы (2010) установили, что хроническая инсомния с низкой продолжительностью сна (менее 6 часов) взаимосвязана с риском развития артериальной гипертензии в той же степени, как и при нарушениях дыхания во сне, однако в данной работе связь с нарушениями дыхания во сне не оценивалась [15]. Тем не менее в работе A. Ramos и соавторов (2018) с использованием актиграфии было показано, что наличие артериальной гипертензии ассоциировано со снижением такой характеристики сна, как непрерывность (*continuity*), но не с короткой продолжительностью сна *per se* [16].

Несмотря на наличие результатов исследований, свидетельствующих о вкладе инсомнии в развитие артериальной гипертензии [10–15, 17, 18], имеются единичные противоречивые данные [19, 20]. Особый интерес представляет 6-летнее обсервационное исследование B. Phillips и соавторов (2009) с участием пожилых людей [19]. Авторы установили, что трудности засыпания являлись значимым фактором снижения риска развития артериальной гипертензии у американцев (не негроидной расы), в то время как симптомы инсомнии не оказались

значимым фактором, приводящим к развитию артериальной гипертензии у афроамериканцев или у женщин [19]. Кроме того, авторы подчеркивают, что инсомния не приводит к развитию артериальной гипертензии у пожилых людей, не страдающих артериальной гипертензией изначально [19]. Указанные результаты согласуются с работой E. Sforza и соавторов (2014) с участием пациентов пожилого возраста без инсомнии, в которой не было обнаружено взаимосвязи между продолжительностью и качеством сна с уровнем артериального давления в ночное время [20]. Представленные выше различия могут быть обусловлены использованием различных терминов и понятий, обозначающих состояние инсомнии и артериальной гипертензии, а также разнородностью исследуемых популяций [21].

Неоднозначность представленных данных, а также наличие двусторонней взаимосвязи между инсомнией и артериальной гипертензией может указывать на существование разнородных механизмов патогенеза данных коморбидных состояний.

Патогенетические модели инсомнии

На данный момент выделяются 3 основные патогенетические модели развития инсомнии: концепция симпатической активации, нейробиологическая модель инсомнии и концепция «стресс-диатез» [21], которые в определенной степени могут объяснить взаимосвязь инсомнии и артериальной гипертензии.

Концепция симпатической активации

Симпатическая активация (так называемое «гипервозбуждение») может вызывать инсомнию за счет воздействия на центры регуляции вегетативных функций, принимающие участие в регуляции сна (паравентрикулярные ядра гипоталамуса, островная кора, поясная кора и базальные ганглии) [22–26]. Нарушения сна, в свою очередь, приводят к нарушению регуляции различных систем организма, включая вегетативную нервную систему, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и иммунную систему, и таким образом индуцируют цепочку, ведущую к развитию артериальной гипертензии [9]. О наличии взаимосвязи между симпатической активацией и нарушениями сна свидетельствуют данные C. Castro-Diehl и соавторов (2016), которые установили, что как низкая продолжительность и эффективность сна, так и наличие инсомнии в сочетании с короткой продолжительностью сна ассоциированы с более высокой исходной частотой сердечных сокращений и ортостатической реактивностью и более высокой вариабельностью сердечного ритма [22]. Кроме того, у пациентов

с инсомнией в отличие от здоровых людей отмечают более высокие частота сердечных сокращений, скорость обмена веществ и электрическая активность коры (повышение электрической активности мозга в диапазоне β -спектра), а также нарушения variability сердечного ритма и избыточная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [27, 28], что проявляется повышением суточных уровней адренокортикотропного гормона и кортизола [29]. Подобная активация симпатических влияний также характерна для пациентов с артериальной гипертензией [30] (рис. 1).

В настоящее время имеются результаты единичных клинических исследований, подтверждающих указанное предположение. В работе P. Lanfranchi и соавторов (2009) с участием пациентов с хронической инсомнией без артериальной гипертензии была описана взаимосвязь более высокого систолического артериального давления в ночное время и нарушение суточного профиля систолического артериального давления (недостаточное снижение систолического артериального давления ночью) с гиперактивацией центральной нервной системы во время сна (с выявляемой по ЭЭГ активностью в диапазоне β -спектра — 16–32 Гц) [31]. Y. Li и соавторы (2015), используя множественный тест оценки латентности сна (multiple sleep latency test, MSLT) в качестве объективного критерия сонливости и возбудимости, установили, что наличие инсомнии со средней латентностью сна по данным MSLT > 14 минут ассоциировано с увеличением риска артериальной гипертензии в 3,27 раза, а при латентности сна по MSLT > 17 минут — в 4 раза в сравнении с пациентами без инсомнии с латентностью сна по MSLT \leq 14 минут вне зависимости от возраста, пола, индекса массы тела, индекса апноэ-гиппноэ, сахарного диабета, курения и употребления алкоголя и кофеина [27].

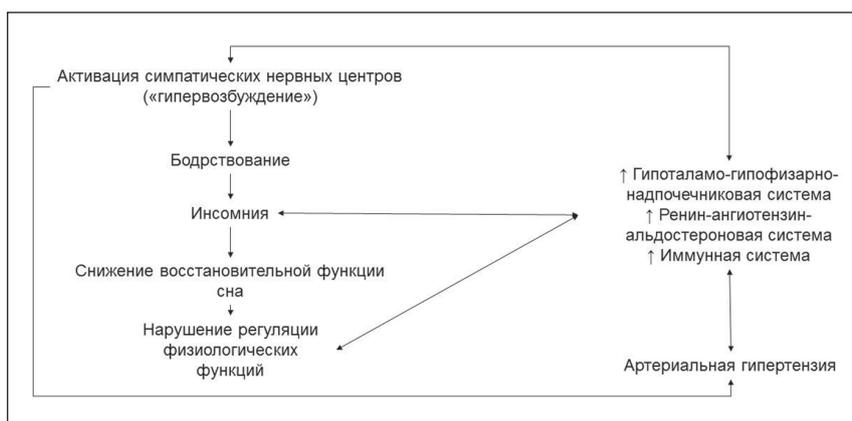
Концепция симпатической активации также может использоваться для объяснения взаимосвязи между нарушениями сна и рефрактерной артериальной гипертензией [32].

Нейробиологическая модель инсомнии

Согласно нейробиологической модели инсомнии, предложенной D. Buysse и соавторами (2011) [5], инсомния возникает в связи с активацией во время фазы NREM-сна (от англ. “non-rapid eye movement sleep” — сон без быстрых движений глаз) нейронных путей, способствующих наступлению/поддержанию бодрствования. Данная модель частично объясняет взаимоотношение между инсомнией и артериальной гипертензией, так как нейронные пути, активирующие бодрствование, могут быть вовлечены в регуляцию артериального давления [21]. Изменения циклов сна (циклической структуры сна) и бодрствования могут повлиять на регуляцию артериального давления и функцию эндотелия [33]. В исследованиях на животных было показано, что десинхронизация циркадианных ритмов ассоциирована с патологическим ремоделированием сосудов, повышенной жесткостью сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункцией [34], что, в свою очередь, характерно для артериальной гипертензии (рис. 2). У пациентов с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией описаны нарушения циркадианной регуляции артериального давления, которые связаны с нарушением ауторегуляции мозгового кровотока [35]. Указанные нарушения могут рассматриваться в качестве гемодинамических факторов, ускоряющих структурные изменения сосудов головного мозга [35]. Установлено, что гипертоническая энцефалопатия, ассоциированная с изменением суточного профиля артериального давления, характеризуется более тяжелым течением [35].

Кроме того, артериальная гипертензия может вызывать инсомнию ввиду органического пора-

Рисунок 1. Концепция симпатической активации



жения тканей мозга и нарушать физиологическую регуляцию сна и бодрствования. У пациентов с артериальной гипертензией отмечается уменьшение линейной скорости кровотока в артериях головного мозга, возрастание периферического сосудистого сопротивления и нарушение цереброваскулярной реактивности [36, 37]. Следовательно, физиологическое снижение частоты дыхания во время сна на фоне гипертонической ангиопатии может приводить к уменьшению поступления кислорода в ткани головного мозга, тогда как ишемия головного мозга запускает активацию симпатической нервной системы и воспалительные реакции и клинически может проявляться в виде трудностей поддержания сна и ранних пробуждений.

Артериальная гипертензия характеризуется развитием когнитивных нарушений и структурным повреждением головного мозга, для которого характерны атрофия вещества головного мозга, дегенеративные изменения стенок сосудов головного мозга, микроинфаркты и микрокровоизлияния, снижение количества нервных и глиальных клеток [38–40]. В свою очередь, у пациентов с инсомнией также имеет место поражение головного мозга, клинически проявляющееся в виде когнитивных нарушений, которые сохраняются даже после регресса инсомнии [29, 41, 42]. У пациентов с хронической инсомнией было описано повышение маркеров нейронального повреждения (тяжелой цепи нейрофиламента, легкой цепи нейрофиламента, нейрон-специфической енолазы и белка S100B) по сравнению с контрольной группой здоровых людей, при этом именно количество легких цепей нейрофиламента и S100B было взаимосвязано с субъективными и объективными параметрами сна [43]. У пациентов с инсомнией также наблюдается дефицит серого вещества в области лобных долей, периферической и боковых височных зон и передней поясной коры и нарушения целостности белого вещества в области гиппокампа, внутренней капсу-

лы, передней поясной и орбитофронтальной коры [44–46], однако неизвестно, является ли поражение структур головного мозга при инсомнии причиной или следствием указанного заболевания [44].

Принимая во внимание наличие у пациентов с хронической инсомнией нарушений структурной и функциональной целостности головного мозга, можно предположить, что активация бодрствования может как возникать в результате непосредственного повреждения головного мозга при артериальной гипертензии, так и независимо приводить к развитию артериальной гипертензии за счет нарушения работы общих центров регуляции сна и сердечно-сосудистой системы (рис. 2).

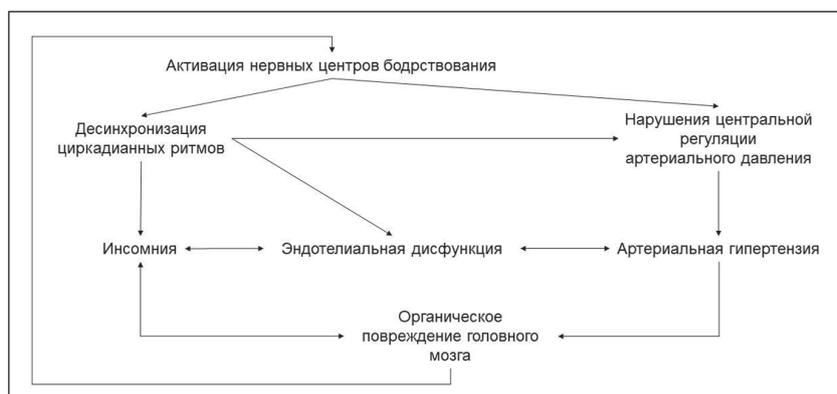
Концепция «стресс-диатез» (трехфакторная — 3-П — модель инсомнии)

Согласно концепции «стресс-диатез», биологические влияния (диатез) взаимодействуют с факторами окружающей среды (стрессорами), что приводит к активации патологических процессов [47]. Что касается инсомнии, А. Spielman и соавторы (1987) предложили 3-Р (трехфакторную, 3-П) модель инсомнии, которая определяет предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие (predisposing, precipitating и perpetuating) факторы, вовлеченные в развитие и поддержание инсомнии [48].

По нашему мнению, значительную роль как в развитии инсомнии и артериальной гипертензии, так и в обеспечении взаимосвязи между указанными заболеваниями могут играть молекулы так называемого «нейрогенного воспаления».

Классическая концепция «нейрогенного воспаления» подразумевает потенциал-зависимое выделение биологически активных веществ из нервных окончаний (аденозинтрифосфата, субстанции P, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), оксида азота, кальцитонин-ген-связанного пептида и другие), которое приводит к вовлечению иммунной системы и может проявляться в виде активации воспалительных реакций [49]. «Нейрогенное

Рисунок 2. Нейробиологическая модель инсомнии



воспаление» принимает участие в поддержании гомеостаза и может приводить как к адаптации организма и нивелированию индуцирующих его патологических процессов, так и к развитию дисфункции и дегенерации [49]. Было установлено, что «нейрогенное воспаление» наблюдается как в центральной, так и в периферической нервной системе не только при различных патологических состояниях (например, под воздействием инфекционных и токсических агентов, при аутоиммунных заболеваниях), но и при избыточной активации нейронов (например, при стрессе, боли, эпилепсии и других состояниях) [49]. В целом воспалительные реакции могут рассматриваться в качестве ключевого медиатора, регулирующего переход психологических реакций в физиологические [50].

Сон является важным феноменом, связанным с иммуномодуляцией на уровне центральной и периферической нервной системы [51]. В некоторых исследованиях отмечалось, что недостаточность сна индуцирует системное гипозергическое воспаление, характеризующееся выделением некоторых биологически активных веществ, таких как циклооксигеназа-2, фактор некроза опухолей-альфа, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-17 А, С-реактивный белок, циклооксигеназа-2, синтетаза оксида азота, эндотелин-1, фактор роста эндотелия сосудов и инсулиноподобный фактор роста-1, которые, в свою очередь, влияют на клетки нервной ткани и сосудов [51]. При этом известно, что коррекция нарушений сна сопровождается снижением интенсивности воспалительного ответа [52].

Несмотря на то, что в настоящее время вклад «нейрогенного воспаления» при нарушениях сна в развитие патологии сердечно-сосудистой системы изучен недостаточно, в данной обзорной статье на примере некоторых биологических веществ, выделяемых нейронами, мы предлагаем рассмотреть возможные сценарии патогенеза коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии.

Роль некоторых маркеров «нейрогенного воспаления» в реализации взаимосвязи инсомнии и артериальной гипертензии

Интерлейкин-6

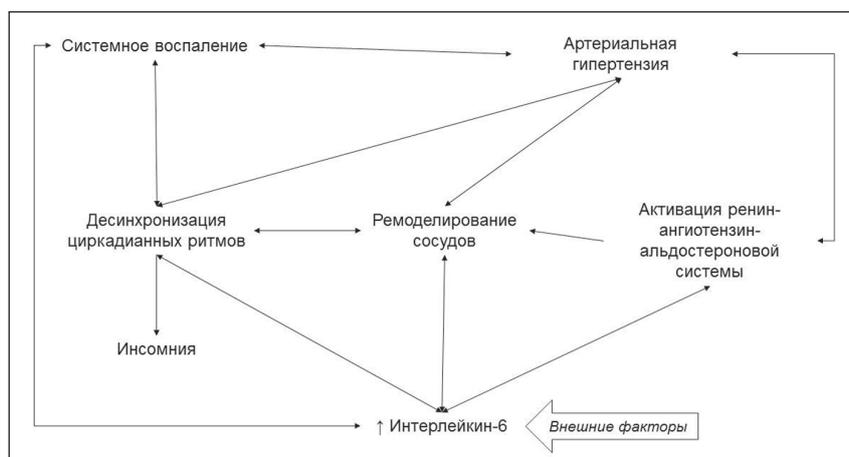
Интерлейкин-6 считается одним из провоспалительных цитокинов с наибольшим количеством свойств, так как он секретируется многими клетками, не относящимися к иммунной системе, например, адипоцитами и мышечными клетками [50]. Более того, интерлейкин-6 вырабатывается различными клетками центральной нервной системы, а именно астроцитами, микроглиоцитами и эндотелиальными клетками [53]. В физиологических условиях

перечисленные клетки синтезируют незначительное количество интерлейкина-6, однако под воздействием необходимых стимулов (например, при повреждении, при вирусной инфекции, под воздействием других цитокинов и нейротрансмиттеров, таких как интерферон-гамма, норадреналин, вазоактивный интестинальный пептид, фактор некроза опухоли-альфа и другие), экспрессия интерлейкина-6 осуществляется более активно. В физиологических условиях интерлейкин-6 участвует в реализации ответа на острые и хронические стрессоры, регулируя скорость метаболизма, контроль пищевого поведения, болевую чувствительность и эмоции [53]. Описаны свойства интерлейкина-6 активировать гипоталамо-гипофизарную ось и стимулировать нейрогенез [53]. Широкий спектр физиологических функций интерлейкина-6 отчасти объясняет участие последнего в патогенезе различных нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви и рассеянного склероза [53]. Кроме того, интерлейкин-6 принимает участие в патогенезе усталости, избыточной дневной сонливости и других нарушений сна [50], а в физиологических условиях опосредует консолидацию памяти во сне [54].

У пациентов с инсомнией описано повышение уровней интерлейкина-6 в сыворотке крови в ночное время [55], которые характеризуются отрицательной взаимосвязью с субъективным качеством сна и количеством медленноволнового сна. По мнению авторов исследования, повышенная секреция интерлейкина-6 может отражать реакцию организма на недостаток сна, так как подобные изменения наблюдаются у здоровых людей при депривации сна [55]. Более того, А. N. Vgontzas и соавторы (2002) обнаружили преобладание секреции интерлейкина-6 у пациентов с инсомнией в дневное время по сравнению с ночным. Авторы предполагают, что смещение секреции интерлейкина-6 на более раннее время на фоне гиперсекреции кортизола — гормона возбуждения — может объяснять одновременное наличие симптомов усталости и трудностей засыпания у пациентов с инсомнией [56].

При лечении пациентов с инсомнией отмечалось снижение клеточного воспалительного ответа и экспрессии интерлейкина-6 моноцитами, опосредованной активацией толл-подобных рецепторов 4-го типа [57, 58]. У здоровых добровольцев описана взаимосвязь уровней интерлейкина-6 и качества ночного сна, характеризуемого по вариативности латентности к фазе REM-сна (от англ. “rapid eye movement sleep” — сон с быстрыми движениями глаз), эффективности сна и доли времени бодрствования после наступления сна.

Рисунок 3. Возможная модель участия интерлейкина-6 в патогенезе коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии



В свою очередь, при артериальной гипертензии наблюдается активация системного воспаления, сопутствующего повреждению органов и тканей [59]. У пациентов с артериальной гипертензией описаны более высокие уровни интерлейкина-6 по сравнению с пациентами без артериальной гипертензии [60]. Известно, что интерлейкин-6 опосредует повреждение почек при солевой гипертензии за счет участия в регуляции инфильтрации макрофагами ткани почек [61]. В свою очередь, воспалительные процессы в тканях почек могут индуцировать активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [62, 63]. С другой стороны, возрастание сывороточных уровней интерлейкина-6 при введении ангиотензина II может свидетельствовать о вкладе интерлейкина-6 в развитие системного воспаления при активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [60]. Кроме того, известно о взаимосвязи различных паттернов метилирования гена интерлейкина-6 с риском развития первичной артериальной гипертензии и с факторами, предрасполагающими к артериальной гипертензии (пол, курение, употребление спиртных напитков) [64]. Интерлейкин-6 также принимает участие в патогенезе легочной гипертензии, влияя на процессы ремоделирования сосудов [65] и являясь прогностически неблагоприятным фактором при данном заболевании [66, 67]. Следовательно, избыточная экспрессия интерлейкина-6 при воздействии различных внешних и внутренних факторов может обуславливать наличие взаимосвязи между инсомнией и артериальной гипертензией (рис. 3).

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)

ГАМК считается одним из важнейших ингибирующих нейромедиаторов, тогда как воздействие на специфические рецепторы ГАМК приводит к индукции сна [68]. При этом у пациентов с инсомнией наблюдается значимое снижение уровней ГАМК

в головном мозге по данным МР-спектроскопии по сравнению со здоровой группой, что также характерно для пациентов с депрессией и, в свою очередь, может обуславливать взаимосвязь инсомнии и депрессии [69,70].

Кроме того, ГАМК принимает участие в регуляции сердечно-сосудистой системы. В экспериментальных исследованиях были показаны свойства ГАМК снижать артериальное давление путем уменьшения активности симпатической нервной системы за счет ингибирования барорефлекса при воздействии на нейроны ядер солитарного тракта (аналогично эффект этанола опосредован влиянием через рецепторы к ГАМК) [71–73]. Описаны антигипертензивные эффекты препаратов ГАМК или агонистов рецепторов ГАМК как у пациентов с артериальной гипертензией, так и с предгипертензией [74]. Более того, имеются единичные сведения о возможности препаратов ГАМК улучшать субъективное качество сна и их эффективность у пациентов с инсомнией [75].

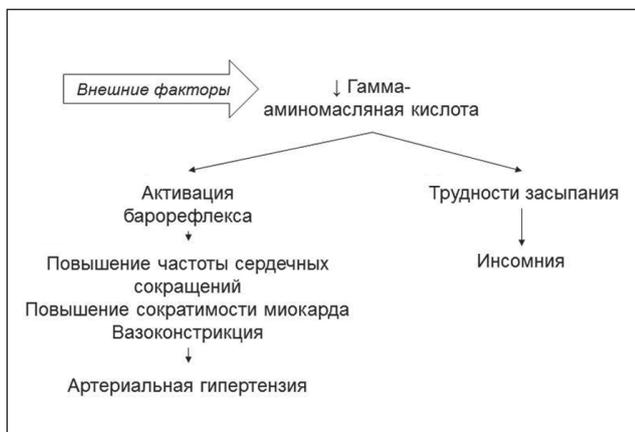
Таким образом, наличие коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии может быть ассоциировано с недостаточной экспрессией ГАМК и нивелированием ее симпатолитических свойств (рис. 4).

Субстанция P

Субстанция P (нейрокинин-1) — стрессовый нейротрансмиттер, который участвует в регуляции ноцицепции, памяти, обучения, сокращения гладкой мускулатуры, дыхании, терморегуляции, контроле функций сердечно-сосудистой системы [76]. Также субстанция P модулирует множество поведенческих и когнитивных функций, принимая участие в патогенезе шизофрении, аффективных расстройств, беспокойства и фобий [76].

Актуальные литературные данные свидетельствуют о роли субстанции P в регуляции сна [76].

Рисунок 4. Возможная модель участия ГАМК в патогенезе коморбидной инсомнии и артериальной гипертензии



Субстанция Р выделяется некоторыми структурами головного мозга и окончаниями чувствительных нервных волокон в ответ на внешние раздражители [77, 78]. Субстанция Р обнаружена в голубом пятне и ядрах шва — структурах, регулирующих REM-сон и играющих важную роль в поддержании бодрствования, тогда как рецепторы к нейрокинину-1 были обнаружены в таламусе, гипоталамусе и стволе мозга — в структурах, которые связаны с активацией коры и обеспечением перехода из сна в бодрствование [78]. Субстанция Р участвует в активации возбуждения, снижает эффективность сна, но также способна инициировать и поддерживать REM-сон [76]. Возбуждающий эффект субстанции Р в виде уменьшения общего времени сна и увеличения латентности к REM-сну был показан у здоровых волонтеров, тогда как антагонисты рецепторов к нейрокинину-1 обладают свойством снижать возбуждение и облегчать инициацию сна [78]. Высокие уровни субстанции Р были обнаружены у пациентов с депрессией и фибромиалгией, которые сопровождаются симптомом инсомнии (в этих случаях нельзя исключить развитие инсомнии на фоне хронического болевого синдрома) [79, 80], однако уровни субстанции Р у пациентов с инсомнией не были изучены. Тем не менее в настоящее время ожидаются результаты клинических исследований антагонистов рецепторов нейрокина (казопитант, вестипитант и другие) для лечения инсомнии [78, 81].

Данные о роли субстанции Р в патогенезе артериальной гипертензии являются неоднозначными. Способность субстанции Р при выделении из периферических нервных окончаний расширять сосуды опосредуется специфическими рецепторами, расположенными на эндотелиальных клетках [82]. Несмотря на выраженные вазодилатирующие свойства, субстанция Р также может принимать участие

в вазоконстрикции при воздействии на клетки гладкой мускулатуры и обеспечивать ауторегуляцию кровотока в различных органах [82]. Снижение уровней субстанции Р описано при первичной артериальной гипертензии у человека и у спонтанно гипертензивных крыс, что позволяет предположить наличие взаимосвязи между повышенным артериальным давлением и недостаточным компенсаторным вазодилатирующим действием субстанции Р [82–84]. С другой стороны, в экспериментальном исследовании было показано, что повышение уровней субстанции Р при ДОКА (дезоксикортикостерон-ацетат)-солевой (стероидной) гипертензии играет значительную роль в реализации повреждения почек за счет активации оксидативного стресса и инфильтрации почек макрофагами в отсутствие непосредственного влияния на артериальное давление [77]. Известно о свойствах субстанции Р принимать участие в ремоделировании сосудов большого и малого кругов кровообращения за счет влияния на продукцию коллагена [85–87].

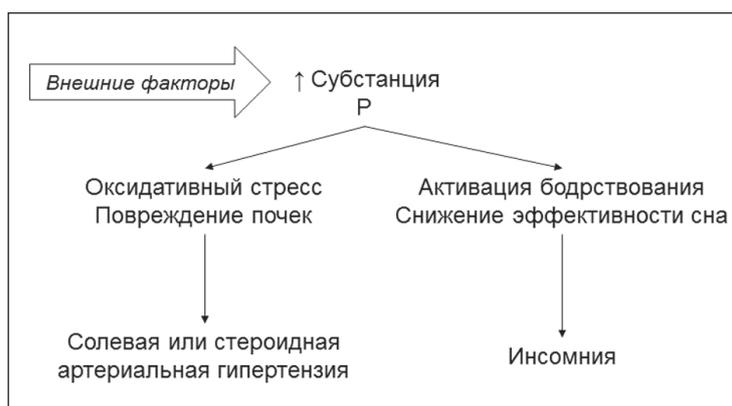
Следовательно, можно предположить, что повышение субстанции Р при определенных вторичных гипертензиях, в качестве как непосредственного патогенетического звена, так и компенсаторного вазодилатирующего механизма, может способствовать развитию нарушений сна и проявлениям коморбидных симптомов инсомнии (рис. 5).

Мелатонин

Мелатонин — гормон, который вырабатывается эпифизом в ночное время и имеет значительный спектр физиологических функций, принимая участие в регуляции воспаления, антиоксидантной и противоопухолевой защите [88, 89]. Мелатонин регулирует циркадианные ритмы (в частности, циклы сна и бодрствования) и паттерны артериального давления, а также деятельность сердечно-сосудистой системы, оказывая сосудорасширяющее действие через специфические рецепторы двух типов, расположенные в коронарных артериях, аорте и тканях левого желудочка [88, 89], что может обуславливать гипотензивное действие данного вещества. Кроме того, гипотензивный эффект мелатонина может реализовываться посредством индукции оксида азота, синергизма гипотензивному действию ГАМК и антагонизма вазоактивному действию адреналина и норадреналина [88], что позволяет рассматривать мелатонин как антигипертензивный препарат: согласно метаанализу рандомизированных контролируемых исследований, лекарственные формы мелатонина с контролируемым выделением уменьшают выраженность ночной гипертензии [90].

У пациентов с хронической инсомнией описано нарушение обмена мелатонина, проявляющееся

Рисунок 5. Возможная модель участия субстанции Р в патогенезе коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии



в виде снижения его уровней и изменения циркадианных паттернов его секреции [91]. Несмотря на данные различных клинических исследований о свойствах мелатонина улучшать качество сна у пациентов с инсомнией [92–95], согласно рекомендациям Американской академии медицины сна по фармакотерапии инсомнии у взрослых, не рекомендуется назначать мелатонин для лечения хронической инсомнии ввиду его недостаточной эффективности [96], что также может косвенно свидетельствовать о наличии различных фенотипов инсомнии с различным патогенезом [88].

Тем не менее нарушения обмена мелатонина под воздействием внешних факторов могут вносить вклад в развитие коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии за счет нарушения гипотензивных функций мелатонина (рис. 6).

Серотонин

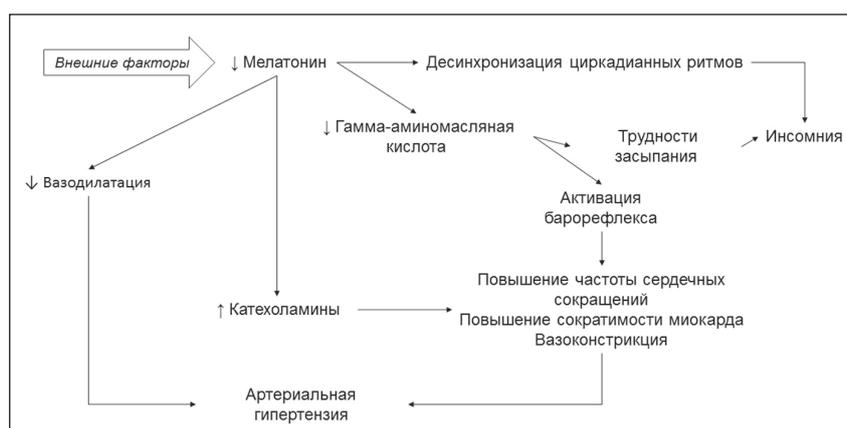
Серотонин является производным аминокислоты L-триптофана и синтезируется в периферических тканях и центральной нервной системе [97]. Несмотря на то, что серотонин известен в качестве нейромедиатора, участвующего в патогенезе различных психиатрических заболеваний, у него име-

ется ряд внемозговых функций в качестве гормона и паракринной сигнальной молекулы [97].

Серотонин принимает участие в регуляции сна двумя способами. Выделяясь из аксонов нервных клеток во время бодрствования, он активирует синтез гипногенных биологически активных веществ в определенных участках головного мозга [98]. Во-вторых, серотонин выделяется в головном мозге во время сна дендритами серотонинергических нейронов в дорсальном ядре шва и индуцирует бодрствование [98, 99]. В экспериментальном исследовании было установлено, что недостаток серотонина вызывает инсомнию [100]. Известно, что нарушения обмена серотонина сопровождаются депрессивными расстройствами, характеризующиеся инсомнией [101–103].

Серотонин также принимает участие в регуляции артериального давления, воздействуя как на центры симпатической регуляции, так и на реализацию контроля за симпатической нервной системой на ганглионарном и постганглионарном уровнях [104]. Серотонин оказывает ингибирующее влияние на симпатическое воздействие на сосуды [104].

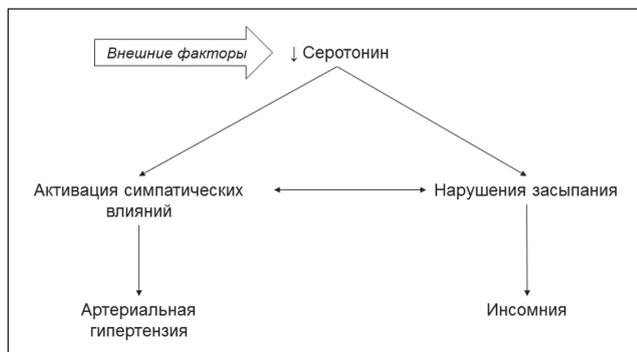
Рисунок 6. Возможная модель участия мелатонина в патогенезе коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии



Известно о повышении уровней серотонина при различных патологических состояниях, включая первичную и вторичную артериальную гипертензию [97]. Однако при отсутствии патологии сердечно-сосудистой системы непосредственное введение серотонина приводит к повышению артериального давления, что позволяет рассматривать повышение уровня серотонина при артериальной гипертензии скорее в качестве следствия, а не причины гипертензии [97]. Кроме того, влияние серотонина на артериальное давление может зависеть от того, является ли повышение уровня серотонина хроническим или острым, или от его локализации в центральной нервной системе [97]. В частности, снижение давления в течение месяца введения серотонина наблюдалось в исследовании с использованием экспериментальной модели солевой гипертензии [97].

Следовательно, снижение выработки серотонина, которое наблюдается при инсомнии, может вносить вклад в повышение риска артериальной гипертензии за счет снижения эффективности его эндогенных антигипертензивных механизмов (рис. 7).

Рисунок 7. Возможная модель участия серотонина в патогенезе коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии



Орексин

Широко известно о вкладе орексинергической системы в регуляцию значительного спектра физиологических функций. Анализ современной литературы, посвященной локализации и проекциям орексин-содержащих нейронов в центральной нервной системе, а также экспрессии орексиновых рецепторов, позволяет заключить, что орексины вовлекаются в регуляцию циклов сна и бодрствования, контроля эмоций, реакции на болевые раздражители, метаболизма энергии, функций сердечно-сосудистой системы [105–107]. Считается, что орексинергические нейроны осуществляют консолидацию информации из внешней и внутренней среды (например, колебания температуры, уровней

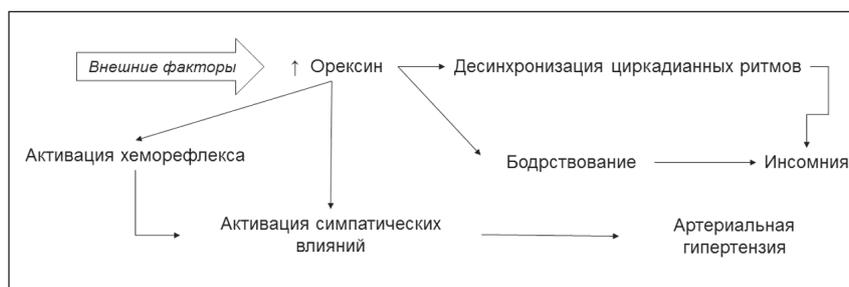
артериального давления, частоты сердечных сокращений, концентрации углекислого газа и других факторов) и поддерживают необходимый для выживания уровень бодрствования [108, 109].

В экспериментальном исследовании с использованием рыб была показана взаимосвязь избыточного бодрствования с повышенной экспрессией орексинергических нейронов [110]. По данным S. Tang и соавторов (2017), у пациентов с инсомнией отмечается более высокий уровень орексина А в плазме крови по сравнению со здоровым контролем, при этом уровень орексина А коррелирует с тяжестью и продолжительностью инсомнии [111].

Интрацеребровентрикулярное введение крысам орексина А или орексина В способствует увеличению артериального давления, частоты сердечных сокращений, а также усилению симпатической импульсации нервов, иннервирующих почки [112]. Орексины могут быть вовлечены в механизмы развития некоторых форм артериальной гипертензии, поскольку введение блокатора орексиновых рецепторов (алморексант) способствовало снижению артериального давления и уровня норадреналина в плазме у спонтанно гипертензивных крыс, тогда как введение алморексанта нормотензивным крысам Wistar Kyoto, которые являются контролем для спонтанно гипертензивных крыс, не оказывало влияния на исследуемые показатели [113]. Позднее эти результаты были подтверждены группой L. Clifford и соавторами (2015), которые обнаружили, что иммунореактивность орексин-содержащих нейронов гипоталамуса у спонтанно гипертензивных крыс выше, чем у нормотензивных крыс Wistar Kyoto [114].

Орексины могут участвовать в регуляции взаимосвязи сна и артериального давления. В экспериментальном исследовании на трансгенных (orexin/ataxin-3) крысах с дефектом орексинергических нейронов и крысах дикого типа было показано, что артериальное давление и частота сердечных сокращений непосредственно зависят от смены фаз сна у крыс обоих генотипов [115]. При этом у трансгенных крыс отмечалось значительное снижение систолического и диастолического артериального давления во время всех фаз сна и бодрствования, что указывает на значимость орексинергической системы для обеспечения нормальных временных соотношений сна и бодрствования, а также для регуляции артериального давления, в том числе за счет модуляции влияния сна на артериальное давление [115]. У пациентов с нарколепсией, которая ассоциирована с аутоиммунной деструкцией орексинергических нейронов, отмечается менее выраженное снижение артериального давления при

Рисунок 8. Возможная модель участия орексина в патогенезе коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии



переходе из бодрствования в сон и в целом имеет место уменьшение уровня артериального давления во время бодрствования, что объясняется нивелированием вазоконстрикторных симпатических влияний орексина [116]. С другой стороны, орексиnergические нейроны являются крайне чувствительными к изменению кислотности и к содержанию углекислого газа и тесно связаны с дыхательным центром и центром центрального хеморефлекса, активация которых приводит к усилению симпатических влияний и, как следствие, к гипертензии [117].

Следовательно, избыточная активация орексиnergической системы при воздействии внешних факторов может обуславливать развитие коморбидной инсомнии и артериальной гипертензии за счет десинхронизации циркадианных ритмов и усиления симпатических влияний (рис. 8).

Заключение

Наличие взаимосвязи между инсомнией и артериальной гипертензией диктует необходимость проведения рутинной диагностики хронической инсомнии у пациентов с артериальной гипертензией, при этом инсомния должна требовать скорее отдельного лечебно-диагностического подхода, чем расцениваться в качестве одного из синдромов артериальной гипертензии [118]. В свою очередь, диагностика артериальной гипертензии также должна выполняться у пациентов с жалобами на трудности засыпания и поддержания сна.

Актуальным остается вопрос проведения клинических исследований, оценивающих влияние лечения инсомнии на долгосрочную сердечно-сосудистую смертность, и клинических исследований, изучающих взаимосвязь инсомнии с вторичными артериальными гипертензиями и с наличием незначительных изменений артериального давления (прегипертензия) [9].

Несмотря на наличие разнообразия гипотез, объясняющих взаимосвязь между инсомнией и артериальной гипертензией, существуют единичные клинические исследования, обосновывающие указанные предположения. Следовательно, дальнейшее

изучение взаимосвязи инсомнии и артериальной гипертензии должно включать не только регистрацию эпидемиологических данных, но и изучение механизмов патогенеза указанных коморбидных нарушений [21].

Более совершенное понимание патогенеза коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии может привести к созданию новых диагностических биомаркеров, среди которых, по нашему мнению, наибольшей перспективой обладают именно маркеры нейрогенного воспаления ввиду их значимой роли в регуляции ответа на экзо- и эндогенные факторы. Тем не менее при клиническом обследовании пациентов с коморбидными инсомнией и артериальной гипертензией мы рекомендуем обращать особое внимание на наличие сопутствующей патологии (например, аутоиммунные или психиатрические заболевания) и на образ жизни пациента (наличие психоэмоционального стресса или нерегулярного графика работы). Мы полагаем, что терапевтические подходы, основанные на конкретном патогенетическом варианте коморбидных инсомнии и артериальной гипертензии, характеризуются наибольшей эффективностью в долгосрочном плане, по сравнению с симптоматической терапией каждого отдельного состояния.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Financial support

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда, проект № 17-75-10099. / The paper is published with the support of the Russian Scientific Foundation, project № 17-75-10099.

Список литературы / References

- Zucconi M, Ferri R. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures. European Sleep Research Society. 2014.
- Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. The Lancet. 2012;379(9821):1129-41. doi:10.1016/S0140-6736(11)60750-2

3. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest*. 2015;147(4):1179–92. doi:10.1378/chest.14-1617
4. Buysse DJ. Insomnia. *J Am Med Assoc* 2012;309(7):706–16. doi:10.1001/jama.2013.193.Insomnia
5. Buysse DJ, Germain A, Hall M, Monk TH, Nofzinger EA. A neurobiological model of insomnia. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 2011;8(4):129–137. doi:10.1016/j.ddmod.2011.07.002.A
6. Walsh JK, Coulouvat C, Hajak G, Lakoma MD, Petukhova M, Roth T, et al. Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the america insomnia survey (AIS). *Sleep*. 2011;34(8):997–1011. doi:10.5665/SLEEP.1150
7. Winkelman JW. Insomnia disorder. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(15):1437–44. doi:10.1056/NEJMc1412740
8. Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. *Chest*. 2017;152(2):435–44. doi:10.1016/j.chest.2017.01.026
9. Jarrin DC, Alvaro PK, Bouchard MA, Jarrin SD, Drake CL, Morin CM. Insomnia and hypertension: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2018;41:3–38. doi:10.1016/j.smrv.2018.02.003
10. Zhan Y, Chen R, Zhang F, Wang J, Sun Y, Ding R, et al. Insomnia and its association with hypertension in a community-based population in China: A cross-sectional study. *Heart Asia*. 2014;6(1):88–93. doi:10.1136/heartasia-2013-010440
11. Budhiraja R, Roth T, Hudgel DW, Budhiraja P, Drake CL. Prevalence and polysomnographic correlates of insomnia comorbid with medical disorders. *Sleep*. 2011;34(7):859–67. doi:10.5665/sleep.1114
12. Lin CL, Liu TC, Lin FH, Chung CH, Chien WC. Association between sleep disorders and hypertension in Taiwan: A nationwide population-based retrospective cohort study. *J Hum Hypertens*. 2016;31(3):220–4. doi:10.1038/jhh.2016.55
13. Bathgate CJ, Edinger JD, Wyatt JK, Krystal AD. Objective but not subjective short sleep duration associated with increased risk for hypertension in individuals with insomnia. *Sleep*. 2016;39(5):1037–45. doi:10.5665/sleep.5748
14. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*. 2009;32(4):491–7. doi:10.1093/sleep/32.4.491
15. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, Shaffer ML, Vela-Bueno A, Basta M, et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: The Penn State Cohort. *Hypertension*. 2012;60(4):929–35. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193268
16. Ramos AR, Weng J, Wallace DM, Petrov MR, Wohlge-muth WK, Sotres-Alvarez D, et al. Sleep patterns and hypertension using actigraphy in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Chest*. 2018;153(1):87–93. doi:10.1016/j.chest.2017.09.028
17. Vozoris NT. Insomnia symptom frequency and hypertension risk. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(06):616–23. doi:10.4088/jcp.13m08818
18. Uka MS, Oshida KY, Ugimori HS. Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health*. 2003;45:344–50.
19. Phillips B, Bůžková P, Enright P. Insomnia did not predict incident hypertension in older adults in the Cardiovascular Health Study. *Sleep*. 2009;32(1):65–72. doi:10.5665/sleep/32.1.65
20. Sforza E, Saint Martin M, Barthelemy JC, Roche F. Association of self-reported sleep and hypertension in non-insomniac elderly subjects. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(9):955–71. doi:10.5664/jcsm.4026
21. Thomas SJ, Calhoun D. Sleep, insomnia, and hypertension: current findings and future directions. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(2):122–9. doi:10.1016/j.jash.2016.11.008
22. Castro-Diehl C, Diez Roux A V, Redline S, Seeman T, McKinley P, Sloan R, et al. Sleep duration and quality in relation to autonomic nervous system measures: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Sleep*. 2016;39(11):1927–40. doi:10.5665/sleep.6218
23. Yamashita A, Hamada A, Suhara Y, Kawabe R, Yanase M, Kuzumaki N, et al. Astrocytic activation in the anterior cingulate cortex is critical for sleep disorder under neuropathic pain. *Synapse*. 2014;68(6):235–47. doi:10.1002/syn.21733
24. Guadagni V, Burles F, Ferrara M, Iaria G. Sleep quality and its association with the insular cortex in emotional empathy. *Eur J Neurosci*. 2018;48(6):2288–300. doi:10.1111/ejn.14124
25. Ono D, Yamanaka A. Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle. *Neurosci Res*. 2017;118:74–81. doi:10.1016/j.neures.2017.03.013
26. Coote JH, Spyer KM. Central control of autonomic function. *Brain and Neuroscience Advances*. 2018;2:239821281881201. doi:10.1177/2398212818812012
27. Li Y, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO, Sun Y, Zhou J, et al. Insomnia with physiological hyperarousal is associated with hypertension. *Hypertension*. 2015;65:644–50. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04604
28. Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Med Rev*. 2010;14(1):9–15. doi:10.1016/j.smrv.2009.05.002
29. Chen GH, Xia L, Wang F, Li XW, Jiao CA. Patients with chronic insomnia have selective impairments in memory that are modulated by cortisol. *Psychophysiology*. 2016;53(10):1567–76. doi:10.1111/psyp.12700
30. DiBona GF. Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension. *Hypertension*. 2013;61:556–60. doi:10.1081/CEH-100001196
31. Lanfranchi PA, Pennestri MH, Fradette L, Dumont M, Morin CM, Montplaisir J. Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: Implications for cardiovascular risk. *Sleep*. 2009;32(6):760–6. doi:10.1093/sleep/32.6.760
32. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: evidence of heightened activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126–33. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449.REFRACTORY
33. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev*. 2012;16(2):151–66. doi:10.1016/j.smrv.2011.04.003
34. Crnko S, Du Pré BC, Sluijter JPG, Van Laake LW. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019; doi:10.1038/s41569-019-0167-4
35. Одинак М. М., Денищук И. С. Особенности суточного профиля артериального давления у больных с прогрессивным течением гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2006; 2(16):26–9. [Odinak MM, Denishchuk IS. Circadian blood pressure profile in patients with progressive hypertensive discirculatory encephalopathy. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-medicinskoi akademii* = *Bulletin of the Russian Medical Military Academy*. 2006;2(16):26–9. In Russian].
36. Одинак М. М., Хубулава Г. Г., Кузнецов А. Н., Вознюк И. А., Арсенова Н. А. Коррекция нарушения церебральной гемодинамики при артериальной гипертензии с помощью современных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. *Артериальная гипертензия*. 2006;12(4):347–50. [Odinak MM, Khubulava GG, Kuznetsov AN, Voznyuk IA, Arsenova NA. Correction of abnormal cerebral hemodynamics by

- novel angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2006;12(4): 347–50. In Russian].
37. Тихомирова О. В., Машкова Н. П., Маматова Н. Т., Котлярова Е. В., Сорокоумов В. А. Допплерографическая диагностика функционального состояния мозгового кровообращения при лакунарных инфарктах и артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2003;9(5):174–7. [Tikhomirova OV, Mashkova NP, Mamatova Nt, Kotlyarova EV, Sorokoumov VA. Doppler diagnostics of cerebral circulation in lacunar stroke and hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2003;9(5):174–7. In Russian].
 38. Gaşeci D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(6):547–58. doi:10.1007/s11906-013-0398-4
 39. Amenta F, Di Tullio MA, Tomassoni D. Arterial hypertension and brain damage — evidence from animal models. *Clin Exp Hypertens*. 2003;25(6):359–80. doi:10.1081/CEH-120023545
 40. Sierra C, Doménech M, Camafort M, Coca A. Hypertension and mild cognitive impairment. *Current Hypertension Reports*. 2012;14(6):548–55. doi:10.1007/s11906-012-0315-2
 41. Porter VR, Buxton WG, Avidan AY. Sleep, Cognition and dementia. *Current Psychiatry Reports*. 2015;17(97):1–11. doi:10.1007/s11920-015-0631-8
 42. Reid KJ, Baron KG, Lu B, Naylor E. Changes in cognitive performance are associated with changes in sleep in older adults with insomnia. *Behav Sleep Med*. 2016;14(3):295–310. doi:10.1016/j.sleep.2010.04.014. Aerobic
 43. Zhang P, Tan C-W, Chen G-H, Ge Y-J, Xu J, Xia L, et al. Patients with chronic insomnia disorder have increased serum levels of neurofilaments, neuron-specific enolase and S100B: does organic brain damage exist? *Sleep Medicine*. 2018;48:163–71. doi:https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.12.012
 44. Joo EY, Noh HJ, Kim J-S, Koo DL, Kim D, Hwang KJ, et al. Brain gray matter deficits in patients with chronic primary insomnia. *Sleep*. 2013;36(7):999–1007. doi:10.5665/sleep.2796
 45. O'Byrne JN, Berman Rosa M, Gouin JP, Dang-Vu TT. Neuroimaging findings in primary insomnia. *Pathologie Biologie*. 2014;62(5):262–9. doi:10.1016/j.patbio.2014.05.013
 46. Spiegelhalter K, Regen W, Prem M, Baglioni C, Nissen C, Feige B, et al. Reduced anterior internal capsule white matter integrity in primary insomnia. *Human Brain Mapping*. 2014;35(7):3431–8. doi:10.1002/hbm.22412
 47. Drake CL, Pillai V, Roth T. Stress and sleep reactivity: a prospective investigation of the stress-diathesis model of insomnia. *Sleep*. 2014;37(8):1295–304. doi:10.5665/sleep.3916
 48. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *The Psychiatric clinics of North America*. 1987;10(4):541–53.
 49. Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nature Rev Neurosci*. 2014;15(1):43–53. doi:10.1038/nrn3617
 50. Rohleder N, Aringer M, Boentert M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1261(1):88–96. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06634.x
 51. Hurtado-Alvarado G, Dominguez-Salazar E, Pavon L, Velazquez-Moctezuma J, Gomez-Gonzalez B. Blood-brain barrier disruption induced by chronic sleep loss: low-grade inflammation may be the link. *J Immunol Res*. 2016;2016 (4576012):1–15. doi:10.1155/2016/4576012
 52. Heinzlmann M, Lee H, Rak H, Livingston W, Barr T, Baxter T, et al. Sleep restoration is associated with reduced plasma C-reactive protein and depression symptoms in military personnel with sleep disturbance after deployment. *Sleep Med*. 2014;15(12):1565–70. doi:10.1016/j.sleep.2014.08.004
 53. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1254–66. doi:10.7150/ijbs.4679
 54. Benedict C, Scheller J, Rose-John S, Born J, Marshall L. Enhancing influence of intranasal interleukin-6 on slow-wave activity and memory consolidation during sleep. *The FASEB J*. 2009;23(10):3629–36. doi:10.1096/fj.08-122853
 55. Burgos I, Richter L, Klein T, Fiebich B, Feige B, Lieb K, et al. Increased nocturnal interleukin-6 excretion in patients with primary insomnia: a pilot study. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2006;20(3):246–53. doi:10.1016/j.bbi.2005.06.007
 56. Vgontzas AN, Zoumakis M, Papanicolaou DA, Bixler EO, Prolo P, Lin HM, et al. Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime. *Metabolism*. 2002;51(7):887–92. doi:10.1053/meta.2002.33357
 57. Irwin MR, Olmstead R, Breen EC, Witarama T, Carrillo C, Sadeghi N, et al. Tai Chi, cellular inflammation, and transcriptome dynamics in breast cancer survivors with insomnia: A randomized controlled trial. *J Nat Cancer Institute*. 2014;2014 (50):295–301. doi:10.1093/jncimonographs/lgu028
 58. Irwin MR, Olmstead R, Breen EC, Witarama T, Carrillo C, Sadeghi N, et al. Cognitive behavioral therapy and tai chi reverse cellular and genomic markers of inflammation in late-life insomnia: a randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*. 2015;78(10):721–9. doi:10.1016/j.biopsych.2015.01.010
 59. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *BioMed Research International*. 2014;2014 (406960):1–11. doi:10.1155/2014/406960
 60. Chamarthi B, Williams GH, Ricchiuti V, Srikumar N, Hopkins PN, Luther JM, et al. Inflammation hypertension: the interplay of interleukin-6, dietary sodium and the renin-angiotensin system in humans. *Am J Hypertens*. 2011;24(10):1–13. doi:10.1038/ajh.2011.113. Inflammation
 61. Hashmat S, Rudemiller N, Lund H, Abais-Battad JM, Van Why S, Mattson DL. Interleukin-6 inhibition attenuates hypertension and associated renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Renal Physiol*. 2016;311 (3):555–61. doi:10.1152/ajprenal.00594.2015
 62. Heijnen BFJ, Van Essen H, Schalkwijk CG, Janssen BJA, Struijker-Boudier HAJ. Renal inflammatory markers during the onset of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Рнэукеу-ты Куы*. 2014;37(2):100–9. doi:10.1038/hr.2013.99
 63. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. Role of inflammatory cells in the kidney in the induction and maintenance of hypertension. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(2):260–3. doi:10.1093/ndt/gfi319
 64. Mao SQ, Sun JH, Gu TL, Zhu FB, Yin FY, Zhang LN. Hypomethylation of interleukin-6 (IL-6) gene increases the risk of essential hypertension: a matched case-control study. *J Hum Hypertens*. 2017;31(8):530–6. doi:10.1038/jhh.2017.7
 65. Tamura Y, Phan C, Tu L, Le Hiress M, Thuillet R, Jutant EM, et al. Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *JJ Clin Invest*. 2018;128(5):1956–70. doi:10.1172/JCI96462
 66. Schölzel BE, Post MC, Dymarkowski S, Wuyts W, Meyns B, Budts W, et al. Plasma interleukin-6 adds prognostic information in pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J*. 2014;43(3):909–12. doi:10.1183/09031936.00174113
 67. Pullamsetti SS, Seeger W, Savai R. Classical IL-6 signaling: a promising therapeutic target for pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2018;128(5):1720–3. doi:10.1172/JCI120415
 68. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*. 2002;111(2):231–9. doi:10.1016/S0306-4522(02)00034-9
 69. Plante DT, Jensen JE, Schoerning L, Winkelman JW. Reduced γ -aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices

- in primary insomnia: a link to major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(6):1548–57. doi:10.1038/npp.2012.4
70. Winkelman, Buxton, Jensen, Benson, O'Connor, Wang C et al. Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Sleep*. 2008;31(11):1499–506.
71. Chen HH, Cheng PW, Ho WY, Lu PJ, Lai CC, Tseng YM, et al. Renal denervation improves the baroreflex and GABA system in chronic kidney disease-induced hypertension. *Scientific Reports*. 2016;6(38447):1–13. doi:10.1038/srep38447
72. Ma P, Li T, Ji F, Wang H, Pang J. Effect of GABA on blood pressure and blood dynamics of anesthetic rats. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):14296–302.
73. Mei L, Zhang J, Mifflin S. Hypertension alters GABA receptor-mediated inhibition of neurons in the nucleus of the solitary tract. *Am J Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003;285(6):1276–86. doi:10.1152/ajpregu.00255.2003
74. Shimada M, Hasegawa T, Nishimura C, Kan H, Kanno T, Nakamura T, et al. Anti-hypertensive effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) rich *Chlorella* on high normal blood pressure and borderline hypertension in placebo-controlled double blind study. *J Clin Exp Hypertens*. 2019;31(4):342–54.
75. Byun JI, Shin YY, Chung SE, Shin WC. Safety and efficacy of gamma-aminobutyric acid from fermented rice germ in patients with insomnia symptoms: A randomized, double-blind trial. *J Clin Neurol (Korea)*. 2018;14(3):291–5. doi:10.3988/jcn.2018.14.3.291
76. Ursavas A. Upregulating substance P levels to treat obstructive sleep apnea. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2008;12(5):583–8. doi:10.1517/14728222.12.5.583
77. Wang Y, Wang DH. Role of substance P in renal injury during DOCA-salt hypertension. *Endocrinology*. 2012;153(12):5972–9. doi:10.1210/en.2012-1284
78. Ratti E, Carpenter DJ, Zamuner S, Fernandes S, Squassante L, Danker-Hopfe H, et al. Efficacy of vestipitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, in primary insomnia. *Sleep*. 2013;36(12):1823–30. doi:10.5665/sleep.3208
79. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 1994;37(11):1593–601. doi:10.1002/art.1780371106
80. Lieb K, Ahlvers K, Dancker K, Strohbusch S, Reincke M, Feige B, et al. Effects of the neuropeptide substance P on sleep, mood, and neuroendocrine measures in healthy young men. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(6):1041–9. doi:10.1016/S0893-133X(02)00369-X
81. Schwartz TL, Goradia V. Managing insomnia: An overview of insomnia and pharmacologic treatment strategies in use and on the horizon. *Drugs in Context*. 2013;1–10. doi:10.7573/dic.212257
82. Kohlmann O, Cesaretti ML, Ginoza M, Tavares A, Zanella MT, Ribeiro AB, et al. Role of substance P in blood pressure regulation in salt-dependent experimental hypertension. *Hypertension*. 1997;29(1):506–9. doi:10.1161/01.hyp.29.1.506
83. Faulhaber HD, Oehme P, Baumann R, Enderlein J, Rathsack R, Rostock G, et al. Substance P in human essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;10 (Sup 12):172–6. doi:10.1097/00005344-198710012-00029
84. Mori K, Asakura S, Ogawa H, Sasagawa S, Takeyama M. Decreases in Substance P and vasoactive intestinal peptide concentrations in plasma of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Jap Heart J*. 1993;34(6):785–94. doi:10.1536/ihj.34.785
85. Dehlin HM, Manteufel EJ, Monroe AL, Reimer MHJ, Levick SP. Substance P acting via the neurokinin-1 receptor regulates adverse myocardial remodeling in a rat model of hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;168(5):4643–4651. doi:10.1007/s00246-012-0450-1.A
86. Meléndez GC, Li J, Law BA, Janicki JS, Supowit SC, Levick SP. Substance P induces adverse myocardial remodeling via a mechanism involving cardiac mast cells. *Cardiovasc Res*. 2011;92(3):420–9. doi:10.1093/cvr/cvr244
87. Chen L-W, Chen C-F, Lai Y-L. Chronic activation of neurokinin-1 receptor induces pulmonary hypertension in rats. *Am J Physiol*. 1999;276(5):1543–51. doi:10.1152/ajpheart.1999.276.5.h1543
88. Katsi V, Karagiorgi I, Makris T, Papavasileiou M, Androulakis AE, Tsioufis C, et al. The role of melatonin in hypertension. *Cardiovasc Endocrinol*. 2012;1(1):13–8. doi:10.1097/xce.0b013e3283565783
89. Grossman E. Should melatonin be used to lower blood pressure? *Hypertens Res*. 2013;36(8):682–3. doi:10.1038/hr.2013.29
90. Grossman E, Laudon M, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vascular Health and Risk Management*. 2011;7(1):577–84. doi:10.2147/VHRM.S24603
91. Hajak G, Rodenbeck A, Staedt J, Bandelow B, Huether G, Rütger E. Nocturnal plasma melatonin levels in patients suffering from chronic primary insomnia. *J Pineal Res*. 1995;19(3):116–22. doi:10.1111/j.1600-079X.1995.tb00179.x
92. Niederhofer H, Staffen W, Mair A, Pittschliel K. Melatonin facilitates sleep in individuals with mental retardation and insomnia. *J Autism Developmental Disorders*. 2003;33(4):469–72. doi:10.1023/A:1025027231938
93. Grima NA, Rajaratnam SMW, Mansfield D, Sletten TL, Spitz G, Ponsford JL. Efficacy of melatonin for sleep disturbance following traumatic brain injury: A randomised controlled trial. *BMC Medicine*. 2018;16(1):1–10. doi:10.1186/s12916-017-0995-1
94. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23(10):2597–605. doi:10.1185/030079907X233098
95. Van Maanen A, Meijer AM, Smits MG, Van Der Heijden KB, Oort FJ. Effects of melatonin and bright light treatment in childhood chronic sleep onset insomnia with late melatonin onset: a randomized controlled study. *Sleep*. 2017;40(2):1–11. doi:10.1093/sleep/zsw038
96. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):307–49. doi:10.5664/jcsm.6506
97. Fraer M, Kilic F. Serotonin: a different player in hypertension-associated thrombosis. *Hypertension*. 2015;65(5):942–8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05061
98. Cespuoglio R. Serotonin: its place today in sleep preparation, triggering or maintenance. *Sleep Med*. 2018;(49):31–9. doi:10.1016/j.sleep.2018.05.034
99. Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev*. 2011;15(4):269–81. doi:10.1016/j.smrv.2010.11.003
100. Murray NM, Buchanan GF, Richerson GB. Insomnia caused by serotonin depletion is due to hypothermia. *Sleep*. 2015;38(12):1985–93. doi:10.5665/sleep.5256
101. Shabbir F, Patel A, Mattison C, Bose S, Krishnamohan R, Sweeney E et al. Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. *Neurochem Int*. 2013;62:324–39. doi:10.1016/j.neuint.2012.12.014
102. Wang L, Zhou C, Zhu D, Wang X, Fang L, Zhong J, et al. Serotonin-1A receptor alterations in depression: a meta-analysis

of molecular imaging studies. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):1–9. doi:10.1186/s12888-016-1025-0

103. Baranyi A, Amouzadeh-Ghadikolai O, Rothenhäusler HB, Theokas S, Robier C, Baranyi M, et al. Nitric oxide-related biological pathways in patients with major depression. *PLoS ONE*. 2015;10(11):1–15. doi:10.1371/journal.pone.0143397

104. Watts SW, Morrison SF, Davis RP, Barman SM. Serotonin and blood pressure regulation. *Pharmacol Rev*. 2012;64(2):359–88. doi:10.1124/pr.111.004697

105. Razavi BM, Hosseinzadeh H. A review of the role of orexin system in pain modulation [Internet]. *Biomed Pharmacother*. 2017;90:187–93. doi:10.1016/j.biopha.2017.03.053

106. Rani M, Kumar R, Krishan P. Implicating the potential role of orexin in hypertension. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2017;390(7):667–76. doi:10.1007/s00210-017-1378-z

107. Rani M, Kumar R, Krishan P. Role of orexins in the central and peripheral regulation of glucose homeostasis: evidences & mechanisms. *Neuropeptides*. 2018;68:1–6. doi:10.1016/j.npep.2018.02.002

108. Inutsuka A, Yamanaka A. The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. *Frontiers in Endocrinology*. 2013;4:1–10. doi:10.3389/fendo.2013.00018

109. Silvani A. Orexins and the cardiovascular events of awakening. *Temperature*. 2017;4(2):128–40. doi:10.1080/23328940.2017.1295128

110. Prober DA, Rihel J, Onah AA, Sung R-J, Schier AF. Hypocretin/Orexin overexpression induces an insomnia-like phenotype in zebrafish. *J Neurosci*. 2006;26(51):13400–10. doi:10.1523/JNEUROSCI.4332–06.2006

111. Tang S, Huang W, Lu S, Lu L, Li G, Chen X, et al. Increased plasma orexin-A levels in patients with insomnia disorder are not associated with prepro-orexin or orexin receptor gene polymorphisms. *Peptides*. 2017;88:55–61. doi:10.1016/j.peptides.2016.12.008

112. Shirasaka T, Nakazato M, Matsukura S, Takasaki M, Kanna H. Sympathetic and cardiovascular actions of orexins in conscious rats. *Am J Physiol*. 1999;277(6):1780–5.

113. Li A, Hindmarch CCT, Nattie EE, Paton JFR. Antagonism of orexin receptors significantly lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Physiol*. 2013;591(17):4237–48. doi:10.1113/jphysiol.2013.256271

114. Clifford L, Dampney BW, Carrive P. Spontaneously hypertensive rats have more orexin neurons in their medial hypothalamus than normotensive rats. *Exp Physiol*. 2015;100(4):388–98. doi:10.1113/expphysiol.2014.084137

115. Schwimmer H, Stauss HM, Abboud F, Nishino S, Mignot E, Zeitzer JM. Effects of sleep on the cardiovascular and thermoregulatory systems: a possible role for hypocretins. *J App Physiol*. 2010;109(4):1053–63. doi:10.1152/japplphysiol.00516.2010

116. Berteotti C, Silvani A. The link between narcolepsy and autonomic cardiovascular dysfunction: a translational perspective. *Clinical Autonomic Research*. 2018;28(6):545–55. doi:10.1007/s10286-017-0473-z

117. Li A, Nattie E. Orexin, cardio-respiratory function, and hypertension. *Frontiers in Neuroscience*. 2014;8:1–18. doi:10.3389/fnins.2014.00022

118. Bathgate CJ, Fernandez-Mendoza J. Insomnia, short sleep duration, and high blood pressure: recent evidence and future directions for the prevention and management of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(52):1–9. doi:10.1007/s11906-018-0850-6

Информация об авторах

Фильченко Ирина Александровна — клинический ординатор кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, e-mail: iriina6994@gmail.com;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы по сомнологии НИЛ артериальной гипертензии Института сердца и сосудов, доцент кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Терещенко Николай Михайлович — лаборант-исследователь лаборатории сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН, e-mail: nikolaitereshenko@yandex.ru;

Свирыев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, руководитель группы по сомнологии НИЛ артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: sviryayev_yuv@almazovcentre.ru;

Вознюк Игорь Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе в ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», e-mail: voznjouk@yandex.ru

Author information

Irina A. Filchenko, Clinical resident, Department of neurology named after acad. S. N. Davidenkov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, e-mail: iriina6994@gmail.com;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Researcher, Somnology Laboratory, Research Department for Hypertension, Institute of the Heart and Vessels, Associate Professor, Cardiology Department, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Nikolai M. Tereshchenko, Laboratory assistant, Laboratory of comparative somnology and neuroendocrinology, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, e-mail: nikolaitereshenko@yandex.ru;

Yurii V. Sviryayev, MD, PhD, DSc, Head, Somnology Laboratory, Research Department for Hypertension, Institute of the Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: sviryayev_yuv@almazovcentre.ru;

Igor A. Voznjouk, MD, PhD, DSc, Prof, Deputy Director for Science, Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, e-mail: voznjouk@yandex.ru