

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 613.79+616.89-008.454

Реактивность сна к стрессу и инсомния: показатели сна и молекулярные маркеры

А. Д. Гордеев^{1,2}, М. В. Бочкарев¹, Л. С. Коростовцева¹,
Е. Н. Заброда^{1,2}, В. В. Амелина^{1,3}, С. И. Осипенко^{1,4},
Ю. В. Свиряев¹, А. Н. Алёхин³

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Российский
государственный педагогический университет
имени А. И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Гордеев Алексей Дмитриевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702–37–49 (доб. 005726).
E-mail: gordeevalexei@gmail.com

*Статья поступила редакцию
07.11.22 и принята к печати 21.12.22.*

Резюме

Актуальность. Исследователями ведется поиск признаков, предрасполагающих к развитию инсомнии. С данной целью была разработана концепция реактивности сна к стрессу — характеристики, в соответствии с которой повышается вероятность нарушения сна после стрессового воздействия. Существует необходимость объективизации показателей, изменяющихся при повышенной реактивности сна к стрессу. **Цель исследования** — выявление объективных показателей сна и молекулярных маркеров реактивности сна к стрессу для определения ее места в структуре профилактики и коррекции инсомнического расстройства. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 42 человека с жалобами на нарушения сна и 23 добровольца без значимых жалоб на проблемы со сном в возрасте от 18 до 72 лет, из них 19 мужчин и 55 женщин, исключены 9 человек. Оценка реактивности сна к стрессу производилась с помощью опросника Ford Insomnia Response to Stress Test (FIRST). Для скрининга тревожности использовался Интегративный тест тревожности. Оценка показателей сна производилась с помощью полисомнографии (ПСГ). Утром после ПСГ собирались образцы плазмы крови для определения нейротрофического фактора мозга (BDNF), а также в течение одной недели после ПСГ был проведен сбор суточной мочи для определения уровня метаэпинефринов. **Результаты.** Обнаружено, что среди лиц с низкой реактивностью сна к стрессу с низким уровнем тревоги — 64 % без жалоб на нарушения сна, а при высокой реактивности в сочетании со средне-высоким уровнем тревоги — 79 % с инсомнией. По показателям ПСГ обнаружены значимые различия в группах с низкой и высокой реактивностью: в группе с низкой реактивностью была выше эффективность сна и доля второй стадии медленного сна, а также ниже латентность ко сну и время бодрствования после начала сна. Кроме этого, у лиц с низкой реактивностью выше содержание BDNF в крови, и оно положительно коррелирует с содержанием метаэпинефринов в моче и абсолютной длительностью третьей стадии медленного сна, отрицательно — с латентностью ко сну. **Заключение.**

Лица с высокой реактивностью сна к стрессу имеют более низкие показатели качества и глубины сна, что совпадает с результатами других исследований. Можно предположить, что уровень BDNF является маркером реактивности сна к стрессу и свидетельствует о потенциальной адаптации к стрессу.

Ключевые слова: инсомния, реактивность сна к стрессу, метаэпинефрины, мозговой нейротрофический фактор, полисомнография, нарушения сна, тревога

Для цитирования: Гордеев А.Д., Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Заброда Е.Н., Амелина В.В., Осипенко С.И., Свирыев Ю.В., Алёхин А.Н. Реактивность сна к стрессу и инсомния: показатели сна и молекулярные маркеры. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):91–99. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-91-99

Sleep reactivity to stress and insomnia: sleep measures and molecular markers

A. D. Gordeev^{1,2}, M. V. Bochkarev¹, L. S. Korostovtseva¹,
E. N. Zabroda^{1,2}, V. V. Amelina^{1,3}, S. I. Osipenko^{1,4},
Yu. V. Sviryaev¹, A. N. Alekhin³

¹ Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia

³ Herzen State Pedagogical University of Russia,
St Petersburg, Russia

⁴ Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksey D. Gordeev,
Almazov National Medical
Research Center,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8 (812) 702–37–49 (add. 005726).
E-mail: gordeevalexei@gmail.com

Received 7 November 2022;
accepted 21 December 2022.

Abstract

Objective. To identify objective measures of sleep and molecular markers of sleep reactivity to stress to determine its role for insomnia prevention and management. **Design and methods.** The sample included 42 subjects with sleep disturbances and 23 subjects without sleep-related complaints (control group) aged 18 to 72 years. Altogether there are 19 men and 55 women. Nine participants were excluded from the study. Sleep reactivity to stress was assessed using the Ford Insomnia Response to Stress Test (FIRST) questionnaire. The Integrative Anxiety Test was used to screen for anxiety. Sleep indices were assessed by polysomnography (PSG). Blood plasma samples were collected in the morning after PSG to determine brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and 24-hour urine was collected one week after PSG to assess metanephrine levels. **Results.** There were 64 % healthy subjects with low sleep reactivity to stress and low anxiety and 79 % subjects showed insomnia among persons with high sleep reactivity and anxiety. Significant differences in PSG measures were found in groups with low and high sleep reactivity: the efficiency of sleep and the percentage of the second stage of NREM sleep were higher in group with low reactivity, also sleep latency and wake time after sleep onset were lower in group with high reactivity. In addition, serum BDNF level was significantly higher in group with low reactivity, and it correlates positively with daily urinary metanephrine excretion and the absolute duration of stage N3 and negatively with sleep latency. **Conclusions.** Subjects with high reactivity to stress have lower sleep quality and depth that corresponds to other studies. The level of BDNF is a possible marker of sleep reactivity to stress and it can indicate the potential adaptation to stress.

Key words: insomnia, sleep reactivity to stress, metanephrine, brain-derived neurotrophic factor, polysomnography, sleep disorders, anxiety

For citation: Gordeev AD, Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Zabroda EN, Amelina VV, Osipenko SI, Sviryaev YuV, Alekhin AN. Sleep reactivity to stress and insomnia: sleep measures and molecular markers. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(1):91–99. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-91-99

Введение

Среди нарушений сна одним из наиболее распространенных является инсомния: по различным оценкам, встречаемость острой инсомнии в общей популяции составляет от 30 до 54 %, тогда как хронической — около 27 % [1, 2]. Согласно Международной классификации расстройств сна третьего пересмотра (ICSD-3), для инсомнического синдрома характерны повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации и качества сна, проявляющиеся даже при наличии достаточных условий и времени для сна, вызывающие нарушения дневной деятельности [3]. Диагностическими критериями инсомнии являются: трудности с засыпанием и/или наличие непреднамеренных ночных и ранних утренних пробуждений ≥ 3 раз в неделю. Выделяют следующие формы инсомнии: острая (длится менее 3 месяцев) и хроническая (длится более 3 месяцев). В связи с ростом распространенности инсомнии [4] существует необходимость проведения профилактических мероприятий и применения индивидуального подхода в лечении инсомнии. С этими целями была создана концепция реактивности сна к стрессу [5]. Реактивность сна к стрессу — это характеристика уязвимости системы регуляции сна-бодрствования, проявляющаяся под воздействием патогенного стресса; иначе говоря, реактивность сна к стрессу — это преморбидное свойство, заключающееся в повышении вероятности нарушения сна после стрессового воздействия. Данная патогенетическая модель еще не была апробирована на российской выборке, а также существует вопрос о соотношении компонентов гиперактивации и реактивности сна к стрессу в структуре развития инсомнии. Гиперактивация выявляется на нескольких уровнях у больных хронической инсомнией, что отражено в другой патогенетической модели инсомнии — модели гиперактивации [6]. Ведется поиск молекулярных маркеров, свидетельствующих о гиперактивации и патологическом воздействии стресса. Считается, что хронический стресс может приводить к дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГН-системы) [7, 8], что, в свою очередь, может лежать в основе высокой реактивности сна к стрессу [9]. Дисрегуляция ГГН-системы и повышенная активность симпатической нервной системы являются предполагаемыми механизмами повышения риска развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности при инсомнии [10]. Уровень метаэпинефринов, кортизола и норадреналина рассматривается как возможный показатель активности ГГН-системы при инсомнии [11]. Другим биологическим маркером,

интересным в контексте отображения дисрегуляции гипоталамо-гипофизарной системы, является мозговой нейротрофический фактор (BDNF) [12]. Тем не менее существует необходимость оценки взаимосвязи показателей BDNF и объективных характеристик сна у пациентов с инсомнией.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие респонденты в возрасте от 18 до 72 лет: 42 человека с жалобами на нарушения сна (нарушение засыпания, поддержание сна или ранние пробуждения, регистрируемые 3 и более раз в неделю на протяжении 3 месяцев и более), обратившихся в консультативно-диагностическое отделение ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, и 23 добровольца без жалоб на нарушения сна. Всем участникам проводилось полное полисомнографическое исследование (ПСГ) с использованием аппаратов Embla N 7000 (Natus, США) и SOMNO HD (SOMNOmedics, Германия) в течение одной ночи с оценкой основных характеристик сна по правилам AASM 2.5 [13]. Утром после ПСГ собирались образцы плазмы крови для определения мозгового нейротрофического фактора (BDNF), а также в течение одной недели после ПСГ был проведен сбор суточной мочи для определения уровня метаэпинефринов как косвенного показателя уровня стресса. В исследовании за основу была взята модель хронического стресса. Для анализа метаэпинефринов использовался метод жидкостной хроматографии, референсные значения для метаэпинефринов были $< 0,068$ мг/сут [14]. Все критерии исключения: наличие острой или хронической сопутствующей патологии, требующей приема препаратов, которые могли существенно повлиять на показатели сна, метаэпинефринов в моче и содержания BDNF в крови; сменная работа; индекс апноэ-гипопноэ ≥ 15 эпизодов в час, а также индекс периодических движений конечностей ≥ 15 эпизодов в час по данным ПСГ. Из исследования в соответствии с критериями было исключено 9 человек. В день проведения ПСГ проводился структурированный опрос с заполнением ряда опросников. Реактивность сна к стрессу оценивалась с помощью опросника Форда по влиянию стресса на сон (the Ford Insomnia Response to Stress Test, FIRST) [15]. Нами было выбрано пороговое значение 18 баллов для разделения лиц на группы низкой (< 18 баллов) и высокой (≥ 18 баллов) реактивности; данное значение из двух оптимальных (18 и 16 баллов) имеет чувствительность 62 % и специфичность 67 % в предсказании возникновения бессонницы в течение одного года [16]. Для оценки тревожности использовался Ин-

тегративный тест тревожности [17], по результатам которого производилось дополнительное деление на группы с низкими и средне-высокими показателями ситуативной тревожности по предполагаемым авторами значениям. Для скрининга уровня депрессии использовалась шкала Цунга для самооценки депрессии (Zung Self-Rating Depression Scale) [18], деление на группы производилось по признаку отсутствия/наличия депрессивных проявлений в соответствии с авторской интерпретацией методики.

Пациентам были даны необходимые инструкции и рекомендации по подготовке к проведению обследований. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России № 02–20 от 17.02.2020. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Для анализа статистических данных использовалась программа IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США). Использовались следующие математико-статистические процедуры: описательные статистики (минимум, максимум, медиана), критерий Колмогорова–Смирнова для оценки нормальности распределения показателей, в зависимости от характеристик данных (шкала переменной, количество значений и нормальность распределения) использовались: U-критерий Манна–Уитни для сравнения групп, χ^2 -квадрат Пирсона и точный критерий Фишера (при количестве наблюдений меньше 5) для анализа качественных переменных, коэффициенты корреляции Спирмена для поиска взаимосвязей. Регрессионный анализ не применялся из-за малой выборки. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,05.

Результаты

В группу с низкой реактивностью сна к стрессу вошло 7 человек с нарушениями сна и 7 — без них, из них 3 мужчин и 11 женщин, в группе же с высокой реактивностью сна к стрессу оказалось 16 лиц без нарушений сна и 35 человек с инсомнией, из них 12 мужчин и 39 женщин. Медиана возраста в группе с низкой реактивностью сна к стрессу составила 40 лет (18; 70), в группе с высокой реактивностью — 36 лет (18; 72). Между группами не было выявлено значимых различий по возрасту, статусу работы и курения, индексу массы тела, окружности шеи и окружности талии (табл. 1). Среди лиц с низкой реактивностью сна к стрессу и низким уровнем тревоги 64 % не имели нарушений сна, а среди лиц с высокой реактивностью сна к стрессу и со средне-высоким уровнем ситуативной тревоги было 79 % с нарушениями сна ($\chi^2 = 7,357$; $p = 0,007$). По ре-

зультатам оценки параметров ПСГ были выявлены следующие значимые различия между группами: у лиц с высокой реактивностью сна к стрессу была ниже эффективность сна ($p = 0,006$) и доля второй медленноволновой фазы сна ($p = 0,048$), при этом выше латентность ко сну ($p = 0,025$) и время бодрствования после засыпания ($p = 0,021$). Дополнительно, по рекомендациям Национального фонда сна США, произведено деление на группы согласно возрастным нормам по патологиям сна, определяемым с помощью ПСГ: по длительности засыпания более 30 минут (для лиц от 18 и старше) и по времени бодрствования после начала сна, где для лиц от 18 до 64 лет патологией является показатель более 20 минут, а для лиц от 65 лет — более 30 минут [19]. У 88 % респондентов с высокой реактивностью сна к стрессу отклонение от нормы выявлялось по показателю времени бодрствования после начала сна ($\chi^2 = 4,321$; $p = 0,038$).

Кроме этого, было установлено, что уровень BDNF в крови был ниже у лиц с высокой реактивностью сна к стрессу ($p = 0,032$). В ходе корреляционного анализа были найдены следующие значимые взаимосвязи: содержание BDNF в крови положительно коррелирует с экскрецией метаболитов (г = 0,778; $p < 0,01$), а также взаимосвязано с показателями сна — отрицательно с латентностью ко сну (г = -0,314; $p < 0,05$) и положительно с абсолютной длительностью третьей стадии медленного сна (г = 0,334; $p < 0,05$).

Значимых различий в уровне BDNF в группах с субъективными жалобами на нарушения сна и без жалоб ($p = 0,696$); курящих и некурящих ($p = 1$); с признаками депрессии и без них ($p = 0,598$) не выявлено (табл. 2).

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с имеющимися данными об объективных показателях нарушения сна при высокой реактивности сна к стрессу. Так, лица с высокой реактивностью сна к стрессу демонстрировали в среднем более низкую эффективность сна (81 % против 89 %) и более высокую латентность ко сну (23 минуты против 9 минут) [20, 21], в нашем же исследовании показатель эффективности сна 83,95 % против 74,55 % (у респондентов с высокой реактивностью сна к стрессу ниже в среднем на 9,4 %), а время латентности ко сну составило 16,6 против 29,85 минуты (у высокореактивных лиц выше в среднем на 13,25 минуты, почти в 2 раза). Эффективность сна в обеих группах менее 85 %, что по рекомендациям Национального фонда сна США [19] считается ниже нормы. Это можно объяснить тем, что половину группы с низкой реактив-

Таблица 1

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ РЕАКТИВНОСТИ СНА
К СТРЕССУ (МЕДИАНА (MIN; MAX))**

Параметр	Группа низкой реактивности (n = 14)	Группа высокой реактивности (n = 51)	p-значение
Возраст, годы	40 (18; 70)	36 (18; 72)	p = 0,789
Пол, мужчины/женщины, n	3/11	12/39	$\chi^2 = 0,27$; p = 0,869
Статус работы, работающие/безработные, n	9/5	34/17	$\chi^2 = 0,28$; p = 0,868
Курение, курящие/некурящие, n	2/12	6/45	p = 1,000
Индекс массы тела, кг/м ²	22,91 (18,49; 34,13)	23,81 (16,80; 36,36)	p = 0,733
Окружность шеи, см	78,5 (69; 109)	78 (62; 120)	p = 0,304
Окружность талии, см	37 (14; 43)	34,25 (29; 45)	p = 0,601
BDNF, пг/мл	27185 (22021,8; 43991,4)	21524 (309,2; 43047,2)	p = 0,032
Результаты полисомнографии			
Продолжительность сна, минуты	430,8 (309; 482)	371,5 (140,4; 550)	p = 0,94
Эффективность сна, %	83,95 (70,1; 96,4)	74,55 (33,8; 95,5)	p = 0,006
Продолжительность времени бодрствования после начала сна, мин	29,385 (13; 126)	86,23 (7,5; 291,3)	p = 0,021
Латентность ко сну, мин	16,6 (5; 48)	29,85 (1,4; 225,6)	p = 0,025
Доля 1-й стадии медленного сна от общего времени сна, %	4,95 (1,3; 29,3)	5,850 (2,6; 44,4)	p = 0,398
Доля 2-й стадии медленного сна от общего времени сна, %	55 (30,4; 60)	48,4 (11,4; 74,8)	p = 0,048
Доля 3-й стадии медленного сна от общего времени сна, %	20,2 (6,6; 35,5)	18,9(0,2; 40)	p = 0,739
Доля REM стадии сна от общего времени сна, %	18,95 (4,2; 24,5)	15,75 (0; 28)	p = 0,394

Примечание: * BDNF — мозговой нейротрофический фактор; REM — фаза быстрого сна.

Таблица 2

**УРОВЕНЬ BDNF В ГРУППАХ КУРЯЩИХ/НЕКУРЯЩИХ,
С ОТСУТСТВИЕМ/НАЛИЧИЕМ ДЕПРЕССИВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ (МЕДИАНА (MIN; MAX))**

Курение		
Куриящие	Некурящие	p-значение
23421,5 (6616,8; 43991,4) пг/мл	23499,2 (16287,4; 36380,8) пг/мл	p = 1,000
Депрессия		
Наличие депрессивных проявлений	Отсутствие депрессивных проявлений	p-значение
23421,5 (2931; 43991,4) пг/мл	16427,2 (309,2; 25754,4) пг/мл	p = 0,101

Примечание: * BDNF — нейротрофический фактор мозга.

ностью составляли лица, сообщавшие о проблемах со сном. Как в нашем, так и в другом исследовании средние показатели латентности ко сну и времени бодрствования после засыпания у лиц с низкой реактивностью в норме, а у высокореактивных респондентов свидетельствуют об отклонении от нормы. При валидации французской версии FIRST было обнаружено, что у лиц с высокой реактивностью сна больше время бодрствования после засыпания [21], что также согласуется с нашими результатами. У лиц с низкой реактивностью сна к стрессу выше доля второй стадии медленного сна, что говорит о большей глубине сна.

Сама по себе высокая реактивность сна к стрессу еще не означает наличие проблем со сном. В нашем исследовании взаимодействие фактора наличия субъективных жалоб на нарушения сна в данный момент и типа реактивности является незначимым ($\chi^2 = 1,539$; $p = 0,215$), но при включении в анализ ситуативной тревоги (тревожности как состояния) становится значимым. Наличие тревожности есть одно из проявлений эмоциональной гиперактивации. Отсюда следует, что риск развития инсомнии у лиц с высокой реактивностью повышается при наличии тревоги как состояния. Но жалобы на нарушения сна встречаются не только у лиц с высокой реактивностью сна к стрессу. Можно предположить, что реактивность сна к стрессу является преморбидным свойством, предрасполагающим к развитию бессонницы, но не необходимым. Таким образом, для профилактики инсомнии у лиц с высокой реактивностью сна к стрессу следует работать с устранением состояния гиперактивации, проявляющейся, например, эмоционально (в том числе в ситуативной тревоге).

В предыдущей нашей работе было показано, что в группах больных инсомнией и без жалоб на нарушения сна не было значимых различий активности симпатoadреналовой системы по экскреции метаэпинефринов [22], хотя в других исследованиях уровень метаэпинефринов был выше у лиц с инсомнией наряду с кортизолом, а экскреция норадреналина была ниже [11]. Различия наблюдались в более старшей возрастной группе. Также низкая эффективность сна ($< 70\%$) была взаимосвязана с уровнем экскреции кортизола [23].

BDNF представляет интерес как другой потенциальный маркер гиперактивации при инсомнии. В классическом понимании он является показателем метаболизма и активности головного мозга. Существуют данные, указывающие на зависимость уровня BDNF от реакции на стресс и на дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарной системы. Так, острый стресс приводит к увеличению экспрессии BDNF

в гиппокампе грызунов, а хронический стресс (который и вызывает дисрегуляцию ГГН-системы), наоборот, снижает [12, 24, 25]. Ученые из Швейцарии выдвинули гипотезу о взаимосвязи BDNF, стресса и сна. В своих исследованиях они указывают, что у лиц с наличием субъективных симптомов инсомнии уровень BDNF ниже, чем у лиц без жалоб на сон, при этом временная депривация сна вызывает повышение уровня BDNF [26, 27]. Так, в работе К. Schmitt и соавторов (2016) [28] говорится о более низком уровне BDNF у пациентов с субъективными проявлениями инсомнии по сравнению со здоровыми, у курящих людей по отношению к некурящим и у людей с депрессивной симптоматикой в сравнении с ее отсутствием (нейротрофическая теория депрессии), при этом в нашем исследовании значимых различий в уровне BDNF в данных группах не выявлено. Субъективная оценка наличия инсомнии может не соответствовать критериям инсомнии. У курящих людей в исходном исследовании не указана характеристика людей с табачной зависимостью (например, стаж), что затрудняет сопоставление результатов с нашим исследованием. Отсутствие различий в уровне BDNF по наличию депрессивных проявлений может объясняться общей слабой, доклинической выраженностью депрессивных симптомов. Но в нашем исследовании обнаружено, что содержание BDNF в крови выше у людей с низкой реактивностью сна к стрессу, а также что BDNF положительно взаимосвязан с абсолютной длительностью третьей стадии медленного сна (slow-wave sleep, SWS) и экскрецией метаэпинефринов, отрицательно — с латентностью ко сну. У третьей фазы есть специфическая характеристика медленноволновой активности, называемой slow-wave activity (SWA) [29]. Уровень SWA демонстрирует гомеостатическую потребность во сне, давление сна, которое способно уменьшать латентность наступления сна. По нашему мнению, имеющиеся корреляции BDNF опосредованно показывают его связь с SWA, что согласуется с имеющимися данными [28]. Положительная взаимосвязь экскреции метаэпинефринов и BDNF может говорить об адаптационном влиянии острого стресса [12, 24, 25]. Исследователи из США выдвигают гипотезу стрессчувствительности BDNF, в соответствии с которой нарушение экзогенной активности BDNF вызывает уязвимость к стресс-индуцированным заболеваниям [30]. Так как у лиц с низкой реактивностью сна к стрессу уровень BDNF и качество сна были выше, чем у высокореактивных респондентов, можно предположить, что при низкой реактивности сна к стрессу влияние стресса способствует адаптации, которая проявляется в повышении нейропластично-

сти и отсутствии выраженного снижения качества сна. Кратковременное лишение сна можно классифицировать как острый стресс, что позволяет использовать модель двунаправленного стресса: хронический стресс вызывает дисрегуляцию ГГН-системы, что в долгосрочной перспективе приводит к нарушению сна и снижению уровня BDNF, тогда как острая депривация сна может использоваться в качестве терапевтического вмешательства у некоторых пациентов с бессонницей в качестве компенсаторного механизма для нормализации уровня BDNF [12, 27].

У исследования были следующие ограничения: преобладание женщин в общей выборке; пациенты с инсомнией редко придерживались рекомендаций о сдаче анализов, что привело к малому количеству данных об уровне метаэпинефринов в группе с низкой реактивностью сна к стрессу, из-за чего было невозможно проведение статистического анализа по поиску различий в уровне метаэпинефринов в группах с низкой и высокой реактивностью сна к стрессу; в целом небольшой размер выборки препятствовал проведению более сложных видов анализа: дисперсионного, регрессионного и ROC-анализа; отсутствие оценки экскреции кортизола в суточной моче для поиска маркера хронического стресса. Достоинствами проведенного исследования являются объективная оценка показателей сна, исключение пациентов с коморбидными расстройствами сна и другими значимыми сопутствующими патологиями, что позволило оценить взаимосвязь реактивности сна к стрессу и инсомнии. Поиск факторов, приводящих к инсомнии у лиц с низкой реактивностью сна к стрессу, а также взаимодействие реактивности сна к стрессу с другими расстройствами сна (например, циркадианными и коморбидными) представляют перспективу дальнейших исследований.

Выводы

По результатам проведенного нами анализа выявлены следующие объективные показатели высокой реактивности сна к стрессу: снижение эффективности сна, второй стадии медленного сна, а также увеличение латентности ко сну и времени бодрствования после начала сна, что говорит о более низком качестве сна. Содержание BDNF было ниже у лиц с высокой реактивностью, связано с характеристиками глубины сна и экскрецией метаэпинефринов, таким образом, уровень BDNF может являться потенциальным маркером реактивности сна к стрессу и свидетельствовать о возможной адаптации к стрессу. Состояние тревоги у лиц с высокой реактивностью ассоциировано с наличием жалоб на нарушение сна.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 20-013-00874. / The study was supported by the RFBR grant № 20-013-00874.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Morin CM, Carrier J. The acute effects of the COVID-19 pandemic on insomnia and psychological symptoms. *Sleep Med.* 2021;77:346–347. doi:10.1016/j.sleep.2020.06.005
2. Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care.* 2020;26(4 Suppl):S76–S84. doi:10.37765/ajmc.2020.42769
3. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387–1394. doi:10.1378/chest.14-0970
4. Lin L, Wang J, Ouyang X, Miao Q, Chen R, Liang FX et al. The immediate impact of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak on subjective sleep status. *Sleep Med.* 2020;77:54–348.
5. Drake CL, Pillai V, Roth T. Stress and sleep reactivity: a prospective investigation of the stress-diathesis model of insomnia. *Sleep.* 2013;37(8):1295–1304.
6. Полуэктов М. Г., Пчелина П. В. Хроническая инсомния: современная модель «трех П» и основанные на ней методы лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2015;115(12):141–147. doi:10.17116/jnevro2015115112141-147 [Poluektov MG, Pchelina PV. Chronic insomnia: treatment methods based on the current “3P” model of insomnia. *S. S. Korsakov. J Neurol Psych.* 2015;115(12):141–147. doi:10.17116/jnevro2015115112141-147. In Russian].
7. Holsboer F, Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annu Rev Psychol.* 2010;61:81–109. doi:10.1146/annurev.psych.093008.100321
8. Miller GE, Chen E, Zhou ES. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull.* 2007;133(1):25–45.
9. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M et al. The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev.* 2010;14(1):19–31. doi:10.1016/j.smrv.2009.04.002
10. Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. *Chest.* 2017;152(2):435–444. doi:10.1016/j.chest.2017.01.026
11. Grimaldi D, Reid KJ, Papalambros NA, Braun RI, Malkani RG, Abbott SM et al. Autonomic dysregulation and sleep homeostasis in insomnia. *Sleep.* 2021;44(6):zsaa274. doi:10.1093/sleep/zsaa274
12. Giese M, Unternährer E, Hüttig H, Beck J, Brand S, Calabrese P et al. BDNF: an indicator of insomnia? *Mol Psychiatry.* 2014;19(2):151–152. doi:10.1038/mp.2013.10
13. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2018.
14. Eisenhofer G, Peitzsch M, Kaden D, Langton K, Mangelis A, Pamporaki C et al. Reference intervals for LC–MS/MS measurements of plasma free, urinary free and urinary acid-

hydrolyzed deconjugated normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine. *Clin Chim Acta*. 2019;490:46–54.

15. Drake CL, Friedman NP, Wright KP, Roth T. Sleep reactivity and insomnia: genetic and environmental influences. *Sleep*. 2011;34(9):1179–1188. doi:10.5665/SLEEP.1234

16. Kalmbach DA, Pillai V, Arnedt JT, Drake CL. Identifying at-risk individuals for insomnia using the Ford insomnia response to stress test. *Sleep*. 2016;39(2):449–456.

17. Бизюк А. П., Вассерман Л. И., Иовлев Б. В. Применение интегративного теста тревожности: методические рекомендации. СПб: Изд-во НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2003. 23 с. [Bizyuk AP, Vasserman LI, Iovlev BV. Application of the integrative anxiety test: guidelines. St Petersburg, St Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute Editorial, 2005. 23 p. In Russian].

18. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psych*. 1965;12:63–70.

19. Ohayon M, Wickwire EM, Hirshkowitz M, Albert SM, Avidan A, Daly FJ et al. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. *Sleep Health*. 2017;3(1):6–19. doi:10.1016/j.sleh.2016.11.006

20. Bonnet MH, Arand DL. Situational insomnia: Consistency, predictors, and outcomes. *Sleep*. 2003;26(8):1029–1036.

21. Chen I, Jarrin D, Rochefort A, Lamy M, Ivers H, Morin C. Validation of the French version of the Ford insomnia response to stress test and the association between sleep reactivity and hyperarousal. *Sleep Med*. 2015;16: S238.

22. Бочкарев М. В., Кулакова М. А., Кемстач В. В., Гордеев А. Д., Заброда Е. Н., Осипенко С. И. и др. Симпатoadrenalовая активность и сон — поиск маркера гиперактивации при инсомнии. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):546–552. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-546-552 [Bochkarev MV, Kulakova MA, Kemstach VV, Gordeev AD, Zabroda EN, Osipenko SI et al. Sympathoadrenal activity and sleep: in the search for a marker of hyperarousal in insomnia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):546–552. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-546-552. In Russian].

23. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin H, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3787–3794. doi:10.1210/jcem.86.8.7778

24. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*. 1995;15(3 Pt 1):1768–1777.

25. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*. 1995;15(11):7539–7547.

26. Lakshminarasimhan H, Chattarji S. Stress leads to contrasting effects on the levels of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus and amygdala. *PLoS One*. 2012;7(1):e30481.

27. Giese M, Unternaehrer E, Brand S, Calabrese P, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. The interplay of stress and sleep impacts BDNF level. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e76050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076050>

28. Schmitt K, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation. *Ann Med*. 2016;48(1–2):42–51. doi:10.3109/07853890.2015.1131327

29. Dijk DJ. Regulation and functional correlates of slow wave sleep. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(2 Suppl):S6–15.

30. Notaras M, van den Buuse M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. *Mol Psych*. 2020;25(10):2251–2274. doi:10.1038/s41380-019-0639-2

Информация об авторах

Гордеев Алексей Дмитриевич — лаборант-исследователь Группы сомнологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, студент ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0001-9916-9022, e-mail: gordeevalexei@gmail.com;

Бочкарев Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств научно-исследовательского центра неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Группы сомнологии, доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Заброда Екатерина Николаевна — лаборант-исследователь Группы сомнологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, студентка ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0003-4993-7067, e-mail: violonkitty@mail.ru;

Амелина Валерия Всеволодовна — младший научный сотрудник Группы сомнологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший преподаватель кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена, ORCID: 0000-0002-0047-3428, e-mail: v.v.amelina@icloud.com;

Осипенко Софья Игоревна — лаборант-исследователь Группы сомнологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, студентка ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2944-9904, e-mail: sofya.osipenko@gmail.com;

Свириев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств научно-исследовательского центра неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», руководитель Группы сомнологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова», ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: yusvyur@yandex.ru;

Алехин Анатолий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена, ORCID: 0000-0002-6487-0625, e-mail: termesz59@mail.ru.

Author information

Alexey D. Gordeev, Laboratory Assistant, Somnology Group, Almazov National Medical Research Center, Student, Saint-Petersburg State University, ORCID: 0000-0001-9916-9022, e-mail: gordeevalexei@gmail.com;

Mikhail V. Bochkarev, MD, PhD, Researcher, Research Group of Hypersomnia and Respiratory Disorders, Research Center for Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases of the World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Associate Professor, Department of Cardiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Ekaterina N. Zabroda, Laboratory Assistant, Somnology Group, Almazov National Medical Research Center, Student, Saint-

Petersburg State University, ORCID: 0000–0003–4993–7067, e-mail: violonkitty@mail.ru;

Valeria V. Amelina, Junior Researcher, Somnology Group, Almazov National Medical Research Center, Senior Lecturer, Department of Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University of Russia, ORCID: 0000–0002–0047–3428, e-mail: v.v.amelina@icloud.com;

Sofya I. Osipenko, Laboratory Assistant, Somnology Group, Almazov National Medical Research Center, Student, Pavlov University, ORCID: 0000–0003–2944–9904, e-mail: sofya.osipenko@gmail.com;

Yuri V. Sviryaev, MD, PhD, DSc, Leading Research Associate, Head, Research Group of Hypersomnia and Respiratory Disorders, Research Center for Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Head, Somnology Group, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0000–0002–3170–0451, e-mail: yusvyr@yandex.ru;

Anatoly N. Alyokhin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University of Russia, ORCID: 0000–0002–6487–0625, e-mail: termez59@mail.ru.