

ПУЧКОВА А. Н.¹, ПОЛУЭКТОВ М. Г.²

¹ ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва

² ФGAOУ BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава РФ, Москва

Сон как биологический ритм: клинические аспекты

Пучкова Александра Николаевна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории нейробиологии сна и бодрствования ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН

E-mail: puchkovaan@gmail.com

Резюме. Бессонница, или инсомния, – широко распространенное нарушение сна, влияющее не только на его количество и качество, но и на дневное самочувствие и работоспособность человека, а также имеющее негативное влияние на физическое и психическое здоровье. У многих людей бывают проблемы с засыпанием и поддержанием сна, которые не достигают клинических критериев бессонницы. При всей распространенности подобных нарушений сна вне внимания специалистов часто оказывается принципиально важный фактор, влияющий на режим сна и бодрствования, легкость засыпания и дневную работоспособность. Это циркадианные, или околосуточные, ритмы организма под управлением биологических часов. Данный обзор освещает специфику работы биологических часов человека и их связь с бессонницей и жалобами на плохой сон. Рассмотрен феномен хронотипа человека как совокупности индивидуальных предпочтений в ритме сна – бодрствования. Поздний хронотип, просыпающийся поздно и активный вечером, оказывается наиболее уязвим для появления жалоб на плохой сон и развития инсомнии. Этот результат характерен для разных возрастных групп. Причиной проблем с засыпанием и сном для позднего хронотипа является необходимость подстраиваться под социальные требования и засыпать и просыпаться в слишком ранней фазе собственного циркадианного ритма. Циркадианные ритмы могут оказывать вклад в формирование и поддержание инсомнии. И у хронической, и у острой бессонницы может быть хронобиологический компонент, который не всегда учитывается. Поздний хронотип может быть фактором, дополнительно усугубляющим течение инсомнии. Также при бессоннице может нарушаться и регулярность циркадианных ритмов. Важность биологических часов в регуляции сна и бодрствования объясняет и успешный подход к лечению бессонницы с помощью мелатонина, играющего важную сигнальную роль в регуляции циркадианных ритмов организма.

Ключевые слова: сон, биологический ритм, бессонница, хронотип, циркадианный ритм, мелатонин.

PUCHKOVA A. N.¹, POLUEKTOV M. G.²

¹ FSBIS «Institute of higher nervous activity and neurophysiology» of RAS, Moscow

² FSAEI HE «I. M. Sechenov First Moscow medical university» (Sechenov University) Ministry of health of the Russian Federation, Moscow

Sleep as a biological rhythm: clinical aspects

Aleksandra N. Puchkova

PhD, senior researcher at the laboratory of sleep and wakefulness neurobiology, FSBIS «Institute of higher nervous activity and neurophysiology» of RAS

E-mail: puchkovaan@gmail.com

Summary. Insomnia is a widespread disorder affecting not only sleep quantity and quality, but also daytime well-being and performance, as well as having a negative impact on physical and mental health. Many people have problems falling asleep and maintaining sleep that do not reach the clinical criteria of insomnia. For all the prevalence of such sleep disorders, specialists often overlook a fundamentally important factor that affects sleep and wakefulness cycle, ease of falling asleep and daytime performance. These are circadian rhythms of the body under the control of the biological clock. This review highlights the specifics of the human biological clock and its relationship to insomnia and complaints of poor sleep. The phenomenon of the human chronotype as a set of individual preferences in sleep-wake rhythm is considered. Late chronotype, that tends to wake up late and be active in the evening turns out to be the most vulnerable to the appearance of complaints of poor sleep and development of insomnia. This result is typical for different age groups. The reason for problems sleep for the late chronotype is the need to adjust to social demands and to fall asleep and wake up too early relative to the phase of one's own circadian rhythm. Circadian rhythms may contribute to the formation and maintenance of insomnia. Both chronic and acute insomnia may have a chronobiological component that is not always considered. Late chronotype may be a factor further exacerbating the course of insomnia. The regularity of circadian rhythms may also be impaired in insomnia. The importance of the biological clock in the regulation of sleep and wakefulness also explains the successful approach to insomnia treatment with melatonin, which plays an important signaling role in the circadian regulation of the body.

Key words: sleep, biological rhythm, insomnia, chronotype, circadian rhythm, melatonin.



Циркадианные ритмы как феномен

Циркадианные ритмы – это колебания физиологических, поведенческих и когнитивных характеристик с периодом, близким к 24 ч. Одним из самых заметных его проявлений является колебание уровня сонливости: его снижение днем и повышение ночью. Это колебание независимо от количества сна и, взаимодействуя с гомеостатической потребностью во сне, формирует итоговые колебания сонливости и ритм сна – бодрствования. Работу и взаимодействие этих факторов описывает модель двух процессов, с 1980-х годов развиваемая А. Борбели [1]. В последние десятилетия стало ясно, что суточная вариабельность обнаруживается практически во всех системах и на всех уровнях организации живого организма. Циркадианные ритмы человека находятся под контролем центральных часов, расположенных в супрахиазматических ядрах мозга. В этих структурах действует молекулярно-генетический цикл реакций, задающий 24-часовой ритм [2].

Хотя биологические часы не нуждаются во внешних сигналах для работы, их период не идеально соответствует 24 ч. и для человека в среднем составляет 24,2 ч. [3]. Поэтому для подстройки режима сна или его перестройки при перемещении между часовыми поясами организм использует внешние сигналы, главным из которых является свет. Освещение в утренние часы сдвигает ритм вперед, на более раннее время, а в вечернее – назад, задерживая его [4]. Кроме того, существует выраженная вариабельность чувствительности к воздействию света [5].

Важную роль в синхронизации и модуляции суточных ритмов, в особенности сна – бодрствования и температуры тела, играет гормон мелатонин. У человека секреция мелатонина эпифизом управляется биологическими часами, привязана к темному времени суток и длится около 8–10 часов с пиком около 3-4 часов ночи. Воздействие света, особенно в голубой части спектра, подавляет синтез мелатонина [6].

Хронотипы человека

Уровень активности, метаболических процессов и физиологических процессов находится под контролем биологических часов. Для человека нормальной является дневная активность и ночной сон, однако люди могут иметь разные предпочтительные периоды сна и активности. Для описания индивидуальных предпочтений в ритме сна – бодрствования используется понятие хронотипа. Наиболее распространено деление хронотипов по шкале от ранних, или утренних («жаворонки»), через промежуточные к поздним, или вечерним («совы»).

Исследования хронотипа на больших группах показывают, что он имеет близкое к нормальному распределение в популяции и зависит от пола и возраста; встречаются и ярко выраженные утренние и вечерние типы, которым не удается полностью подстроиться к режиму работы общества. С наступлением полового созревания он сильно сдвигается в более позднюю сторону, достигает пика около 19 лет, а затем постепенно возвращается к более раннему варианту. У мужчин в среднем тип более поздний, но эта разница сильно выражена в молодом возрасте, а затем постепенно сглаживается и обнаруживается не во всех популяциях [4; 7–10].

Хронотип – сложный признак, зависящий и от окружающей среды, и от наследственности. По результатам разных исследований, вклад генетических факторов составляет 12–42 % [11–13]. Ритм может сдвигаться при изменении окружающей среды, например, при перемещении между часовыми поясами или изменении режима работы. Проявляющийся в поведении хронотип – это сумма текущих средовых воздействий и базовых наследственных параметров биологических часов и чувствительности к внешним сигналам.

Хронотип определяет предпочтительный режим сна и бодрствования человека, и поддержание сильно отличающегося от определенного хронотипом режима оказывается сложным или невозможным. Для ярко выраженного вечернего типа проблемой является вечернее засыпание и подъем во время, требуемое для начала учебы или работы в большинстве учреждений. Ярко выраженный утренний тип испытывает резкий спад работоспособности во второй половине дня и вечером.

Таким образом, у не имеющих изначально проблем со сном людей могут возникать проблемы с засыпанием, подъемом, недосыпанием или слишком ранним пробуждением. Именно поэтому так важно определять хронотип человека и его возможный вклад в проблемы со сном. При этом следует учитывать ограничения методик: опросники хронотипа предполагают здоровый нефрагментированный сон, и, например, время середины ночного сна, используемое в МСТQ, может неточно отражать хронотип пациента с бессонницей [14].

Несоответствие внутреннего и диктуемого социумом режима приводит к такому феномену, как социальный десинхроноз, когда человек в рабочие дни вынужден жить в некомфортном для себя ритме. Обычно это приводит к недосыпанию и попыткам отоспаться, а также более позднему отходу ко сну и подъему в выходные. Это, в свою очередь, сдвигает внутренние часы, заставляет снова перестраивать ритм в начале рабочей недели и усугубляет десинхроноз. Особенно подвержены его развитию представители более позднего хронотипа [15–17].

В исследованиях и клинической практике простейшим и достаточно точным методом определения хронотипа являются опросники, так или иначе определяющие предпочтительное время сна и активности. Обычно они позволяют расположить человека на шкале «утренний – вечерний хронотип» относительно популяционных данных. Популярным вариантом является Мюнхенский опросник хронотипа (МСТQ), который также помогает определить социальный десинхроноз [4; 17]. Он дает близкие результаты к оценке более старого утреннего – вечернего типа по опроснику Хорна – Остберга (Horne Östberg Morningness Eveningness Questionnaire, MEQ) и позволяет получить дополнительную информацию [18]. Помимо простого деления хронотипов по одной шкале, есть и другие подходы, дающие многомерную оценку хронотипа. Например, учитываются также общий уровень активности и специфика изменения уровня бодрости в течение дня [19].

Важным физиологическим маркером хронотипа является вечернее время начала синтеза мелатонина (dim light melatonin onset, DLMO). Это время начала резкого уровня роста мелатонина в вечернее время в условиях низкого освещения, и оно отражает работу биологических часов. DLMO – «золотой стандарт» определения фазы ритма, измеряется по пробам крови, мочи или слюны. Его сдвиг говорит об изменении сигнала синхронизации ритмов организма [20; 21].

Хронотип как фактор риска нарушений сна

Хронотип человека может влиять на его самочувствие, привычки, метаболический статус и риски развития разного рода нарушений. Различные работы показывают, что наиболее уязвимыми являются люди с вечерним хронотипом.

В популяционных исследованиях взрослые представители позднего типа чаще имеют жалобы на плохой или недостаточный сон; меньше желаемого времени спят в будние дни, больше спят в выходные [15; 22].

Исследования общей популяции в Финляндии и Японии показали отсутствие различий в среднем количестве сна между хронотипами. Однако распределение хронотипов по длительности сна показало, что среди много спящих людей вечерний тип более представлен, чем среди мало-

спящих. Поздний хронотип чаще имеет жалобы на симптомы бессонницы, недостаток сна, кошмары, использует снотворные препараты. При этом жалобы на недостаток сна не зависят от фактической средней длительности сна [10; 23].

Исследование недельной активности на студентах указало на частую проблему вечернего типа: меньшее количество и худшее качество сна в будние дни по сравнению с утренним типом и попытки наверстать недостаток сна в выходные [24]. Другое исследование с участием студентов дополнило эту связь: у испытуемых с поздним хронотипом было не только худшее качество сна, но и повышенная тревожность относительно раннего типа [25]. Вечерний хронотип является фактором, повышающим риск появления жалоб на бессонницу у студентов [26]. Помимо ухудшения качества сна, повышается встречаемость кошмаров и связанная с ними тревога [27]. Сходные проблемы испытывают и подростки, для которых ситуация усугубляется общим сдвигом хронотипа к более позднему полюсу и необходимостью раннего подъема в школу. Симптомы бессонницы широко представлены у вечернего типа (52 %, по сравнению с 34,3 % у промежуточного и 18 % у утреннего), в особенности – сложности с засыпанием и поддержанием сна [28].

Проблемы со сном [29] вечернего типа можно объяснить взаимодействием режима сна и внутреннего ритма: хотя вечерний тип и может вставать в то же фактическое время или позже, их биологические часы находятся на более ранней фазе, ближе к минимуму температуры тела, когда еще действует управляемая циркадианным ритмом ночная сонливость. Также световое воздействие попадает на разные фазы суточного цикла для раннего и позднего типа, оказывая разное воздействие даже при одинаковой экспозиции [30; 31]. Высокие когнитивные нагрузки и стресс в условиях постоянного рассогласования ритмов могут усугублять проблемы со сном и психическим здоровьем. Использование гаджетов для игр, просмотра медиа, общения перед сном может усугублять проблему: поздний хронотип, использование гаджетов перед сном и симптомы бессонницы положительно коррелируют между собой в популяции возраста 18–39 лет [32].

Вечерний тип является группой риска не только во взрослом возрасте. Для детей 8–12 лет более вечерний тип также демонстрирует менее выраженный суточный ритм изменения температуры тела, повышенную вечернюю активность, более поздний ночной сон, чаще встречающийся социальный десинхроноз [33]. Для подростков 12–18 лет вечерний хронотип оказался независимым фактором риска развития бессонницы и депрессии, которые, в свою очередь, оказались также тесно связаны [29].

Значительные отклонения в работе системы биологических часов приводят к развитию нарушений сна, обусловленных циркадианным ритмом. Они характеризуются устойчивым нарушением сна, в основном обусловленным несоответствием эндогенного циркадного ритма и экзогенных факторов, влияющих на время и продолжительность сна либо изменениями циркадного ритма. К ним относят нарушения, связанные со значительным отставанием или опережением ритма, нерегулярным или не 24-часовым ритмом, сменной работой и социальным десинхронозом [34]. Однако и при других нарушениях сна, например, бессоннице, суточный ритм может играть важную роль и должен учитываться как возможный патогенетический фактор и объект терапевтического воздействия.

Нарушения биоритмов при инсомнии

Бессонница (инсомния) – крайне широко распространенное нарушение сна, предполагающее наличие проблем с засыпанием, поддержанием сна и дневным самочувствием. До 30 % населения имеют жалобы на нарушения сна,

а при применении строгих критериев из классификации психических расстройств DSM-IV встречаемость этого заболевания составляет около 6 %. Бессонница может быть как первичной, так и сопутствовать другим заболеваниям или состояниям, вероятно существование генетической предрасположенности к инсомнии. Бессонница имеет не только непосредственное негативное влияние на сон, но и является фактором риска развития многих психических и физических заболеваний [6]. К сожалению, возможный вклад циркадианных ритмов в формирование и поддержание бессонницы часто остается недооцененным. Они могут быть основой неверных поведенческих паттернов, трудно поддающихся коррекции из-за эндогенной базы.

Длительность и качество сна, а также легкость засыпания зависят от того, на какую фазу циркадного ритма он приходится. Циркадное влияние обеспечивает минимальную склонность к засыпанию – «окно поддержания бодрствования» в течение нескольких часов перед началом обычного времени засыпания и максимальную сонливость – перед временем пробуждения. Окно поддержания бодрствования заканчивается с началом вечернего синтеза мелатонина. Даже незначительный сдвиг фазы внутреннего ритма может привести к сложностям с засыпанием или, наоборот, слишком ранним пробуждением [35; 36]. Исследования показывают, что и у хронической, и у острой бессонницы может быть выраженный хронобиологический компонент, который часто остается вне поля внимания.

Хронотип может оказывать негативное влияние на формирование порочного круга «тревожность – бессонница – депрессия»: у пациентов с первичной бессонницей вечерний хронотип ассоциирован с более высокой тревожностью [37]. Пациенты с бессонницей, относящие себя к вечернему, но не к утреннему или промежуточному типу, отмечают более выраженную депрессивную симптоматику и дисфункциональное отношение ко сну, чем можно ожидать при наблюдаемой у них тяжести течения бессонницы. Они имеют большее общее время сна, больше времени проводят в постели (8,71 ± 1,16 ч. у вечернего типа, 7,94 ± 0,90 ч. у утреннего), демонстрируют большую вариабельность времени вне постели [38].

Сравнение группы взрослых испытуемых, страдающих хронической бессонницей различного типа, с контрольной показало значимое различие в соотношении биологических ритмов и активности. В группе с бессонницей не только DLMO наступал значительно позже (22:02 ч. по сравнению с 20:56 ч.), но и разброс времени начала синтеза мелатонина был намного большим (17:11–03:52 ч. при бессоннице, 18:17–01:22 ч. в контрольной группе). Это значит, что пациенты с бессонницей пытались уснуть в значительно более раннюю циркадную фазу (раньше после начала DLMO) по сравнению с контролем (2:13 ч. разницы при бессоннице 3:10 ч. в контроле). В целом 10–20 % испытуемых с инсомнией имели нарушение соотношения работы их биологических часов и со временем сна [39].

Острая (длящаяся менее 3 месяцев) инсомния тоже может быть связана с изменениями в циркадной ритмике и проявляться не только во времени засыпания, но и активности днем. Сравнение недельных записей активности здоровых и страдающих острой инсомнией испытуемых показало, что акрофаза (пик суточной активности) у здоровых наступала немного раньше. Кроме того, при инсомнии обнаружались значительно более заметные ежедневные вариации в акрофазе и общей амплитуде активности. Анализ более коротких временных промежутков указывает на то, что при острой бессоннице оказываются нарушены базовые 90-минутные циклы активности – отдыха, что может сказываться на способности выполнять продолжительные непрерывные задачи [40].



Лечение инсомнии

В международных рекомендациях методом выбора при лечении хронической инсомнии признается когнитивно-поведенческая терапия [41]. Это обусловлено тем, что при длительно присутствующих нарушениях сна формируются неправильные (дисфункциональные) убеждения в отношении своего сна, которые подкрепляются неправильным (ограничительным) поведением. Типичным примером такой ситуации является случай, когда пациент начинает проводить много времени в постели для того, чтобы компенсировать недостаточное количество ночного сна. Из-за этого страдает качество сна, и он не чувствует себя наутро выспавшимся. В случае если ему не удастся достаточно отдохнуть ночью, он ограничивает свою дневную активность, что приводит к снижению «давления сна» к вечеру и усугублению проявлений бессонницы.

Лекарственными препаратами, продемонстрировавшими клинически значимый эффект при лечении инсомнии, являются агонисты ГАМКА-рецепторного комплекса. Было проведено большое количество исследований снотворных ранней генерации (производных бензодиазепаина), применение которых приводило к значительному уменьшению времени засыпания, увеличению общего времени сна и его качества. Однако неселективность связывания этих субстанций с различными субъединицами ГАМКА-рецептора приводила к различным различным сопутствующим эффектам (анксиолитического, противосудорожного, миорелаксирующего, амнестического, нарушений равновесия), большинство которых расценивались как нежелательные. В связи с этим преимущество при назначении получили небензодиазепиновые лиганды ГАМКА-рецептора, так называемые Z-препараты («Зопиклон», «Золпидем», «Залеплон»). Особенностью их фармакологического действия является преимущественное связывание с субъединицей альфа-1 этого рецепторного комплекса, что обеспечивает значительное преобладание снотворного эффекта над всеми другими.

Эффективность при хронической инсомнии других препаратов со снотворным действием, таких как блокаторы центральных гистаминовых H1-рецепторов («Дифенилгидрамин» и «Доксиламин»), антидепрессанты, антиконвульсанты и антипсихотики с седативным действием («Тразодон», «Доксепин», «Прегабалин», «Кветиапин») оценивалась в незначительном количестве клинических исследований, поэтому в международных рекомендациях они не фигурируют [41].

Хронобиологический подход к лечению инсомнии базируется на представлении о сне как об одном из биологических ритмов и возможности применения препаратов мелатонина для его улучшения. В клинических исследованиях доказана эффективность агониста мелатониновых рецепторов «Рамелтеона» (не зарегистрирован в России) при хронической инсомнии. Сам мелатонин обладает значительно меньшим сродством к рецептору, чем синтетические агонисты, что обуславливает его меньший клинический эффект, который, однако, по данным мета-анализов, достоверно превосходит эффект плацебо в отношении влияния на время засыпания, продолжительность ночного сна и удовлетворенность его качеством [42]. Одним из доступных в России препаратов мелатонина является «Соннован» (ЗАО «Канонфарма продакшн»). Он назначается в дозе 3 мг перед сном в качестве снотворного средства и адаптогена [43]. Особенностью мелатонина является низкая вероятность развития побочных эффектов. Так, в исследовании J. Weishaupt и соавт. применение мелатонина в дозе 300 мг в сутки в период до 2 лет не сопровождалось побочными эффектами [44]. Важным дополнительным эффектом являются его антиоксидантное действие (показано, что по этому параметру он превосходит витамин E) и иммуномодулирующее дей-

ствие (что пытаются реализовать при лечении больных коронавирусной инфекцией). Длительное применение препаратов мелатонина не сопровождается синдромом отмены и не приводит к подавлению секреции собственного мелатонина [45].

Другими возможностями использования концепции сна как биологического ритма в клинической практике является применение яркого белого света в утренние часы для смещения фазы цикла «сон – бодрствование» при инсомнии на более раннее время, а также применение фильтров света синего спектра в вечернее время для предотвращения блокады выработки собственного мелатонина. Однако в этом направлении пока получены лишь немногочисленные положительные результаты [41; 46].

Заключение

Как показывают рассмотренные в данном обзоре работы, сон, биологические ритмы и нарушения сна тесно связаны между собой. Околосуточные, или циркадианные, ритмы находятся под контролем биологических часов. Важным сигнальным и синхронизирующим элементом этой системы является мелатонин. Циркадианный ритм во многом определяет хронотип – индивидуальный режим сна – бодрствования. Обычно выделяют утренний, вечерний и промежуточный хронотипы. Вечерний тип характеризуется сдвигом фазы ритма на более позднее время, для него характерно более позднее засыпание и пробуждение. Исследования показывают его уязвимость: представители вечернего типа чаще имеют жалобы на засыпание и плохой сон. Одна из причин этого – социальная необходимость засыпать в более раннюю фазу циркадианного ритма, когда еще не начался рост сонливости.

Хронобиологические изменения наблюдаются и при клинически установленной бессоннице. Развитие и поддержание инсомнии могут определяться в том числе вкладом циркадианного ритма. И у хронической, и у острой бессонницы может быть хронобиологический компонент, который не всегда учитывается. Поздний хронотип может быть фактором, дополнительно усугубляющим течение инсомнии. Также при бессоннице может нарушаться и регулярность циркадианных ритмов.

Важность биологических часов в регуляции сна и бодрствования объясняет и успешный подход к лечению бессонницы с помощью мелатонина, играющего важную сигнальную роль в регуляции циркадианных ритмов организма.

Литература

1. Borbély A. A., Daan S., Wirz-Justice A., Deboer T. The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. *J Sleep Res.* 2016. Vol. 25 (2). Pp. 131–143. <https://doi.org/10.1111/jsr.12371>.
2. Partch C. L., Green C. B., Takahashi J. S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol.* 2014. Vol. 24 (2). Pp. 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.002>.
3. von Schantz M. Natural Variation in Human Clocks. In: *Advances in Genetics.* Academic Press. 2017. Vol. 99. Pp. 73–96. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2017.09.003>.
4. Roenneberg T., Kuehnle T., Juda M. et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev.* 2007. Vol. 11 (6). Pp. 429–438. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.07.005>.

Полный список литературы доступен по запросу в редакции

Журнал «Медицинский совет». 2021. № 2. С. 56–61.

