Сон и иммунитет

М.Г. Полуэктов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Сведения об авторах:

Полуэктов М.Г. – e-mail: polouekt@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6215-0918

Sleep and immunity

M.G. Poluektov

Sechenov University, Moscow, Russia

Information about the authors:

Poluektov M.G.— e-mail: polouekt@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6215-0918

Автор, ответственный за переписку: Полуэктов М.Г. .— e-mail: polouekt@mail.ru

Corresponding author: Poluektov M.G.— e-mail: polouekt@mail.ru

Резюме: В обзоре представлены данные об изменении показателей врожденного и адаптивного иммунитета, связанном с состоянием сна. Обсуждается влияние сокращенного и удлиненного сна на показатели заболеваемости, смертности, подверженности инфекционным заболеваниям и эффект вакцинации. Приводятся оценки показателей иммунитета у больных инсомнией и их изменение на фоне коррекции нарушенного сна.

Ключевые слова: сон, иммунитет, цитокины, инсомния, снотворные препараты, мелатонин

Abstract: Innate and adaptive immunity change in sleep state comparing to wake. The influence of prolonged and restricted sleep time on morbidity and mortality as well as vulnerability to infections and effect of vaccination are discussed. Patients with insomnia have compromised immunity that could be reversed with the successful correction of disordered sleep.

Keywords: sleep, immunity, cytokines, insomnia, hypnotics, melatonin

Организация иммунной системы

Функцией иммунной системы организма является поддержание его целостности и

биологической индивидуальности путём распознавания и удаления чужеродных веществ и клеток. Она обеспечивается за счет наличия защитных барьеров между внешним окружением и внутренней средой организма, а также специальных клеточных и гуморальных механизмов противодействия инфекции. Целостность кожных покровов, эпителия слизистой оболочки, а также наличие на них антимикробных белков и факторов комплемента обеспечивают защиту от проникновения чужеродного агента. В случае инвазии его внутрь организма в дело вступают факторы врожденного и адаптивного иммунитета. К системе врожденного иммунитета относятся гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты/тканевые макрофаги, дендритные клетки и неспециализированные лимфоциты – натуральные киллеры (НК-клетки). Клетки врожденного иммунитета способны обезвреживать патоген независимо от его типа по наиболее консервативным признакам – наличию типичных молекулярных структур (например липополисахаридов). Проникновение антигена в ткани после его распознавания макрофагами или дендритными клетками вызывает неспецифическую реакцию в результате которой синтезируются белки НФ каппа-би, вызывающие воспаление и выработку острофазовых цитокинов, интерферонов, простагландинов и факторов хемотаксиса, привлекающих лейкоциты. Антиген уничтожается как непосредственно путем фагоцитоза фагоцитами (макрофаги, нейтрофилы, моноциты), так и за счет повреждения цитокинами и белками системы комплемента.

К клеткам адаптивного иммунитета относятся дендритные клетки (расположенные в тканях клетки миелоидного или лимфоидного типа), Т- и В-лимфоциты Адаптивный иммунитет обеспечивается способностью клеток (дендритные клетки) выделять специфические для конкретного патогена антигенные признаки, затем представлять их другим клеткам (Т-хелперам или CD-4 клеткам), а затем, с их помощью, Т-киллерам (CD-8 клеткам) которые начинают «охоту» на агенты с таким признаком или В-клеткам, которые синтезируют в огромных количествах белковые вещества (антитела) помечающие чужеродное тело и нарушающие его функционирование.

Иммунокомпетентные клетки возникают в первичных лимфоидных органах – тимусе и красном костном мозге. После контакта с антигеном дендритные клетки мигрируют во вторичные лимфоидные органы (лимфоузлы, селезенка, местноассоциированная лимфоидная ткань в органах) , где передают информацию CD-4 клеткам, при этом происходит их обучение - из «наивных» они становятся специализированными, направленными на выявление определенного антигена. Эти клетки помогают макрофагам, CD-8 клеткам и В-клеткам элиминировать патоген.

Иммунные клетки взаимодействуют друг с другом посредством медиаторов, наиболее важными из которых являются цитокины, а также путем непосредственных контактов через поверхностные молекулы. Цитокины, выделяющиеся в рамках адаптивного иммунного ответа, также обладают способностью непосредственно повреждать чужеродный агент и запускать выработку острофазовых белков. После элиминации антигена большинство специализированных Т и В клеток погибает, оставшиеся обеспечивают «иммунную память» - готовность к повторному появлению антигена [1,2].

Изменение иммунитета во сне

Начальными попытками решения вопроса о возможности влияния состояния сна на иммунитет стали исследования, оценивавшие число основных иммуннокомпетентных клеток в состоянии сна, бодрствования и в условиях ограничения (депривации) сна. Так, например, в работе J. Born и соавт., опубликованной в 1997 г. [3] проводилось изучение влияния сна или продолжительного ночного бодрствования у людей на показатели общего числа лейкоцитов и представленности различных популяций лимфоцитов. Авторы обнаружили, что по сравнению с условиями депривации сна, последующий ночной сон сопровождался уменьшением общего числа лейкоцитов, количества NK-клеток и различных популяций лимфоцитов. В многочисленных исследованиях других авторов (сводная таблица приведена в обзоре [1], в дальнейшем, чтобы избежать избыточного цитирования большого числа работ будем отсылать к этому исключительно тщательному и объемному обзору) было обнаружено уменьшение общего числа лейкоцитов во время сна по сравнению с условиями его депривации. Это является подтверждением, что изменения не обусловлены циркадианными колебаниями числа иммунокомпетентных клеток, а связаны непосредственно со сном. Авторы исследования объясняют уменьшение числа лейкоцитов в периферической крови не изменением продукции лейкоцитов во время сна, поскольку в некоторых работах эти эффекты были обнаружены через 3 часа после засыпания или даже раньше, а перераспределением иммунокомпетентных клеток из периферического кровотока во внутренние органы и лимфоузлы. Так F. Ruiz и соавт. (2017) [4] на модели трансплантации кожи мышей (используется для оценки иммунной реакции отторжения трансплантата), показали, что количество лимфоцитов в лимфатических узлах и селезенке оказывается выше при естественном сне, чем при его ограничении.

Тем не менее, в не меньшем количестве исследований авторами не было обнаружено существенного изменения числа лейкоцитов периферической крови в сторону уменьшения или увеличения. Результаты всех работ, по меньшей мере, свидетельствуют в пользу того,

что состояние сна не приводит к увеличению числа лейкоцитов в периферической крови [1].

То же самое можно утверждать в отношении влияния сна на показатели общего числа моноцитов, лимфоцитов и основных их субпопуляций (В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов популяций CD-4 и CD-8, НК-клеток) [1].

Что касается гранулоцитов, состояние сна не влияет на количество базофилов и эозинофилов, а количество нейтрофилов может уменьшаться или не изменяться (но не увеличиваться) [1].

Можно сделать заключение, что общее число иммунокомпетентных клеток в периферической крови в связи с состоянием сна не увеличивается. Наблюдаемое уменьшение количества некоторых их субпопуляций может быть обусловлено миграцией из кровотока во вторичные лимфоидные органы, такие как лимфатические узлы и селезенка, где в исследованиях на животных было обнаружено увеличение их числа именно во время сна.

Важной является оценка влияния сна на функциональную активность иммунокомпетентных клеток. В исследовании M. Irwin и соавт (1996) [5] было показано, что активность НК-клеток во время сна повышается, а на фоне его лишения снижается. Однако при увеличении периода ограничения сна активность НК-клеток начинает восстанавливаться, что означает то, что сон не является облигатным фактором для функционирования этого звена иммунной системы. Подобные же факты были получены в отношении влияния ограничения сна на способность мононуклеаров (моноцитов и лимфоцитов) к пролиферации – наутро после депривации сна эти показатели снижались, однако через несколько подобных ночей способность к пролиферации восстанавливалась [1].

Данные о влиянии сна на гуморальный иммунитет также исключительно противоречивы. В наибольшей степени изучалось влияние сна и его лишения на продукцию интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) и интерлейкина-1 (ИЛ-1).

Синтез ИЛ-1 начинается в ответ на внедрение микроорганизмов либо повреждение тканей. Этот цитокин необходим для развития местного воспаления и осуществления всего комплекса защитных реакций, именуемых острофазовым ответом. Острофазовый ответ включает метаболическую перестройку деятельности организма с реакцией лихорадки, изменения продукции различных белков и продукции белков-острофазовых реактантов (система комплемента, С-реактивный белок (СРБ) и др.) Основными клетками-

продуцентами ИЛ-1 в организме являются моноциты и макрофаги, а также клетки, имеющие общее происхождение с макрофагами [6].

В большей части исследований было показано, что во время сна продукция ИЛ-1 уменьшается, а во время продолжительного бодрствования при депривации сна – увеличивается. При продолжительном бодрствовании увеличивается продукция антагониста рецептора ИЛ-1, что по-видимому является гомеостатическим ответом на увеличение концентрации ИЛ-1 [1].

ИЛ-6 является главным активатором синтеза большинства острофазовых белков в печени (в том числе самого известного «большого» острофазового белка СРБ), кроме этого он обеспечивает пролиферацию активированных антигеном В-лимфоцитов с соответствующим усилением продукции антител и усиление активности Т-киллеров. Синтезируется он многими типами клеток, участвующих в инициации и регуляции воспаления и иммунного ответа: Т-лимфоцитами, моноцитами/макрофагами фибробластами и др. [6]

Как во время сна, так и при продолжительном бодрствовании содержание ИЛ-6 в периферической крови по данным различных исследований может изменяться в любую сторону или не изменяться совсем, что, скорее всего, говорит против влияния сна на его секрецию. Однако при определении концентрации ИЛ-6 непосредственно внутри лимфоцитов в большей части исследований отмечалось ее снижение во время сна и увеличение – в период продолжительного бодрствования [1].

ФНО-α представляет собой провоспалительный цитокин, влияющий на выработку ИЛ-1 и ИЛ-6, вызывающий гибель клеток с внутриклеточными паразитами и вирусами, активирующий некоторые виды Т-лимфоцитов. Вырабатывается макрофагами, Т- и В-лимфоцитами [6].

В большей части исследований, оценивавших уровень этого цитокина, отмечено снижение его концентрации во время сна и увеличение – в период продленного бодрствования. Это касалось как содержания ФНО-α в плазме крови, внутриклеточной жидкости, так и уровня экспрессии этого белка в тканях [1].

Оценивая влияние сна на продукцию трех вышеуказанных провоспалительных цитокинов, можно сделать заключение, что состояние нормального сна способствует снижению уровня их секреции. Это позволяет рассматривать сон скорее как противовоспалительное состояние.

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) представляет собой важный медиатор адаптивного иммунитета, участвующий в формировании ответа на вакцинацию. Стимулирует рост, дифференцировку и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, обладает

непосредственным цитотоксическим действием. Продуцируется Т-лимфоцитами в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию [6].

Базовая продукция ИЛ-2 не реагирует на сон или его депривацию, однако стимулированная продукция (например, при вакцинации) усиливается во время сна. Продолжительное бодрствование ведет к подавлению этого ответа [1].

Главной функцией интерлейкина-10 (ИЛ-10) является супрессия выработки провоспалительных цитокинов и антигенпредставляющей функции макрофагов и дендритных клеток. Через систему активации Th2-клеток (тип Т-хелперов) стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, участвующих в защите от кишечных паразитов, нейтрализации бактериальных токсинов и локальной защите слизистых оболочек. Вырабатывается в основном моноцитами и Th2-клетками [6].

Похожим на ИЛ-10 по противовоспалительному действию является интерлейкин-4 (ИЛ-4). Этот цитокин регулирует переход Т-хелперов из Th0 в Th2 состояние, рост и дифференцировку В-лимфоцитов, а также процессы биосинтеза и секреции антител. Он подавляет провоспалительную активность макрофагов и секрецию ими ИЛ-1, ФНО-α и ИЛ-6. Вырабатывается Th2-лимфоцитами, базовилами, эозинофилами, тучными клетками [6].

В экспериментах с определением этих двух противовоспалительных цитокинов в плазме крови во время сна и на фоне продолжительного бодрствования не было выявлено существенных изменений их содержания. Однако стимулированная выработка ИЛ-10 и ИЛ-4 у людей во время сна снижалась, что говорит об уменьшении противовоспалительной активности во время сна [1].

В некоторых работах проводилась оценка соотношения провоспалительных/противовоспалительных цитокинов во время сна и на фоне его депривации. В работе S. Dimitrov и соавт. (2004) [7] было обнаружено увеличение соотношения ФНО/ИЛ-4 в первой половине сна, изменившееся на противоположное во второй его части. В работе J. Axelsson и соавт. (2013) [8] на фоне длительной частичной депривации сна соотношение ИЛ-2/Ил-4 изменилось в пользу провоспалительного при оценке проб крови в период бодрствования после ограничения сна.

Итак, данные оценки уровней противовоспалительных цитокинов в состоянии сна, а также соотношения провоспалительных/противовоспалительных цитокинов демонстрируют противоположную тенденцию – во сне уровень защиты от воспаления скорее, снижен. Или же существует зависимость воспалительной/противовоспалительной активности от времени сна – первая половина ночи характеризуется доминированием воспалительных, а вторая – противовоспалительных изменений гуморального звена иммунитета.

В отношении влияния сна на другие показатели гуморального иммунитета, такие как уровни секреции антител и концентрация белков системы комплемента данные исключительно разноречивые (см. [1]) и не позволяют сделать однозначный вывод.

В целом процессы, происходящие в иммунной системе во время сна, можно представить следующим образом. Количество клеточных элементов иммунного ответа в кровотоке уменьшается, что, по-видимому, отражает миграцию иммунокомпетентных клеток во вторичные лимфоидные органы. Это, скорее, может затруднять эффективный иммунный ответ, поскольку первая встреча с антигеном происходит все же в сосудистом русле. Наряду со снижением общего числа иммунокомпетентных клеток их активность (по крайней мере, НК-клеток и мононуклеаров) во сне возрастает. Что касается гуморальных медиаторов (цитокинов), то несмотря на уменьшение содержания во сне медиаторов воспаления в это время снижается и продукция противовоспалительных цитокинов, что приводит изменению соотношения между ними в пользу провоспалительных. Это справедливо, по крайней мере, в отношении, первой половины сна. Вторая половина характеризуется, наоборот, противовоспалительным паттерном. Применяя эти экспериментальные данные к практике можно предположить, что сон облегчает развитие воспалительных реакций, возникающих в рамках иммунного ответа.

Показатели иммунитета и продолжительность сна

Учитывая что для показателей иммунитета сон все же выполняет восстановительную функцию, в реальных условиях следовало бы ожидать, что сокращение его привычного времени может приводить к иммунным нарушениям, проявляясь слишком низкими или, наоборот, завышенными показателями воспаления по сравнению с показателями бодрствования. В популяционных исследованиях было неоднократно показано, что как недостаточная (менее 6 ч.), так и избыточная (более 9 ч.) продолжительность сна ассоциирована с возрастанием риска сердечно-сосудистых событий и увеличением смертности. В некоторых из этих исследований проводилась оценка показателей гуморального и клеточного иммунитета. В исследовании 2500 пожилых людей, проводившемся в течение 7 лет сокращение времени сна менее 5 часов оказалось ассоциировано с комплексным увеличением содержания провоспалительных агентов, таких как СРБ, ИЛ-6, ФНО-α, что, по мнению авторов, объясняло повышение смертности в этой подгруппе [9] . В другом популяционном исследовании с наблюдением 3000 пожилых людей в течение 9 лет маркеры воспаления (ИЛ-6, ФНО-α и СРБ), образ жизни и состояние здоровья наилучшим образом объясняли связь сокращения времени сна и повышенной смертности [10].

Что касается показателей клеточного иммунитета, в популяционных исследованиях у короткоспящих (менее 8 ч) подростков было обнаружено увеличение числа лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов, а также отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов [11]. У женщин с сокращенной (менее 7 ч.) продолжительностью сна также было обнаружено уменьшение числа НК-клеток [12]. Уменьшение длины теломер иммунокомпетентных клеток рассматривается как один из признаков старения иммунитета. В исследовании M. Jackowska и соавт. (2012) [13] у мужчин, спавших менее 5 часов, длина теломер оказалась на 6% короче, чем у спавших 7 и более часов. Подобные изменения были обнаружены даже в детской популяции, независимо от пола. Однако влияние сокращения времени сна на длину теломер может быть непрямым, поскольку показано, что провоспалительные цитокины сами по себе могут оказывать такое влияние.

По-видимому, существует связь показателей гуморального и клеточного иммунитета с продолжительностью сна в общей популяции. Сокращение привычного времени сна сопровождается увеличением содержания провоспалительных цитокинов и ЦРБ, что в свою очередь, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и уровень смертности.

Достаточный по времени сон может определять подверженность инфекционным заболеваниям. В исследовании S. Patel и соавт. (2012) [14] короткая (менее 5 часов) продолжительность ночного сна оказалась ассоциирована в 1,7 раза большим риском заболеть пневмонией в течение последующих 2-х лет или же в течение нескольких последних месяцев. В другом эксперименте на здоровых добровольцах оценивалась вероятность заболеть острым респираторным вирусным заболеванием (ОРВИ) в зависимости от продолжительности их сна. Молодые люди, спавшие менее 7 часов (по субъективным отчетам), заболевали в 2,9 раз чаще, чем спавшие 8 и более часов [15]. Этот эксперимент был позже повторен с использованием актиграфии как метода объективной оценки времени сна. При этом были получены менее драматичные результаты – несмотря на то, что испытуемые, спавшие менее 5 часов заболевали в 4,2 раза чаще, чем спавшие более 7 часов, продолжительность сна в диапазоне 6-7 часов не сопровождалась достоверным увеличением рисков заболеть [16]. Зависимость частоты инфекционных заболеваний (ОРВИ, гриппа, гастроэнтерита) от времени сна также была обнаружена у подростков.

Моделью изучения влияния сна на показатели адаптивного иммунитета могут служить эксперименты с вакцинацией здоровых добровольцев с различным временем сна. Первым исследованием такого рода стало изучение эффекта ограничения сна на формирование специфических антител к вирусу гриппа H1N1. В работе K. Spiegel и соавт.

(2002) [17] у испытуемых, придерживавшихся нормального (7-8 ч.) графика сна титр антител оказался в 2,5 раза выше, чем у имевших возможность спать только по 4 часа в течение 6 ночей. В дальнейших исследованиях было показано, что даже одна ночь лишения сна приводит к уменьшению титра антител к гепатитам А и Б и свиному гриппу, соответственно [1]. Положительное влияние сна на формирование приобретенного иммунитета связывают с обсуждавшимся выше эффектом увеличения популяции провоспалительных цитокинов и/или эффекторных клеток.

В долговременной перспективе и на больших контингентах испытуемых увеличение времени сна также оказалось выигрышной стратегией в отношении усиления эффекта вакцинации. Так в исследовании A. Prathner (2012) на группе людей, подвергавшихся трехразовой иммунизации от гепатита В была обнаружена зависимость эффективности вакцинации от привычного времени сна [18]. Доля лиц, получивших в результате иммунизации достаточную защиту (определяемую как уровень anti-HBs IgG ≥ 10 мМЕ/мл), в группе людей, спавших более 7 часов оказалась в 3,5 раза выше, чем среди спавших менее 6 часов).

Исследователи объясняют улучшение иммунизации, связанное со сном, прежде всего анаболическими эффектами пролактина и соматотропного гормона. Кроме этого, важную роль, в обеспечении лучшего ответа, по-видимому, играет «провоспалительная» настройка системы цитокинов во время сна. По мнению L. Besedovsky (2019) присутствие антигенпредставляющих и Т-клеток во время сна в большом количестве во вторичных лимфоидных органах позволяет им лучше обмениваться информацией о поступившем антигене [1]. При этом происходит процесс, подобный консолидации памяти в головном мозге – тот лучше идет во сне, поскольку для него созданы условия (отключение от внешних стимулов, особый режим электрической активности нейронов в виде медленноволновых осцилляций). В данном же случае условиями являются большая вероятность тесного контакта иммунокомпетентных клеток во в торичных лимфоидных органах, провоспалительная цитокиновая направленность и благоприятный (анаболический) гормональный фон. Положительный эффект особого гормонально-нейронального «настроя» организма во время сна подтверждается данными L. Besedovsky и соавт. (2017), наблюдавших при искусственном усилении медленноволновой активности в фазе медленного сна снижение уровня циркулирующего кортизола и уменьшение числа лимфоцитов (что расценивается авторами как следствие их миграции во вторичные лимфоидные органы) [19].

Другими направлениями использования сна в качестве иммуномодулятора стали попытки оценить влияние увеличения времени ночного сна людей на показатели

клеточного и гуморального иммунитета, а также изучение влияния на них кратковременных дневных засыпаний. В исследовании M. Chennaoui и соавт. (2017) у здоровых молодых людей продолжительность сна была увеличена на 1,5 часа в течение 6 ночей, что подтверждалось данными полисомнографии [20]. Однако достоверных изменений числа лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов в периферической крови в дневное время обнаружено не было. В пилотном исследовании M. Haack и соавт. (2013), где продолжительность сна оценивалась методом актиграфии, увеличение изначально сокращенного времени сна (≤ 6 часов за ночь) привело к недостоверному снижению числа лимфоцитов, ЦРБ и ИЛ-6) [21].

Более обнадеживающие результаты были получены при оценке влияния кратковременных дневных засыпаний на показатели иммунитета. В популяционных исследованиях было показано, что наличие кратковременных дневных засыпаний (по самоотчетам) ассоциировано с увеличением уровней ЦРБ и ИЛ-6, т.е. провоспалительных агентов [1]. Однако условия экспериментов не позволяют оценить направленность влияния. Вполне вероятно, что наличие отягощающих здоровье состояний, сопровождающихся нарастанием уровней этих веществ, способствовало увеличению потребности в сне, ведь в экспериментальных моделях на животных введение ИЛ-6 приводило к увеличению времени медленноволнового сна [1].

В контролируемых условиях удалось обнаружить положительное влияние дневных засыпаний на показатели иммунитета в случае его исходного снижения на фоне депривации сна. Например, в исследовании A. Vgontzas и соавт. (2007) 2-х часовой послеобеденный сон привел к снижению повышенной концентрации ИЛ-6 и кортизола (22). В двух других исследованиях дневные засыпания после значительного (до 2 ч.) сокращения времени ночного сна сопровождались уменьшением уровня ИЛ-6 и числа нейтрофилов [1].

Расстройства сна и иммунитет

Наличие расстройств сна сопровождается не только его сокращением, но и нарушением качества. В исследовании A. Donners (2015) голландским студентам предлагалось заполнить опросник расстройств сна SLEEP-50 и оценить собственный статус здоровья [23]. Испытуемые, оценивающие себя как «часто болеющие», имели худшие показатели субъективной оценки сна и большее количество баллов по разделам опросника, связанного с такими расстройствами сна как инсомния, синдром обструктивного апноэ сна, расстройства циркадианного ритма сна.

Инсомния является распространенным расстройством сна, в своей хронической форме затрагивающим не менее 6% общей популяции. Ежегодная частота острой

(кратковременной) формы инсомнии оценивается в 20% [24]. В структуру проявлений инсомнии входят различные нарушения процесса сна или его ощущения (трудности засыпания после укладывания в постель вечером или после ночного пробуждения, частые ночные пробуждения, ощущение поверхностного сна, ранние пробуждения утром, недовольство своим сном).

Учитывая роль сна в обеспечении нормальной работы иммунной системы организма, напрашивается вопрос, возникают ли у больных с инсомнией проблемы с врожденным или адаптивным иммунитетом? Кроме упомянутого выше голландского исследования [23], очень косвенно оценивавшего функционирование иммунной системы, удалось обнаружить работу, где оценивалась роль инсомнии в формировании специфического иммунитета при вакцинации против гриппа трехвалентной вакциной. Иммунизированные студенты с инсомнией имели более низкий поствакциональный титр антител, чем не имевшие нарушений сна [25].

Методом выбора при лечении инсомнии признается когнитивно-поведенческая терапия (КПТ-И). Это многокомпонентная методика, направленная на формирование у пациента базовых понятий в отношении механизмов своего сна и причин его нарушения, а затем проведение поведенческих экспериментов на основании полученных знаний. Это в итоге позволяет избавиться от дисфункциональных убеждений и улучшить качество сна. Обычная программа КПТ-И включает 6-8 еженедельных сессий с участием квалифицированного специалиста. В исследовании M. Irwin и соавт. (2014) на фоне КПТ-И проводилась оценка динамики уровней ИЛ-6, ФНО-α и СРБ. Коррекция нарушений сна этим методом сопровождалась снижением всех маркеров воспаления в течение 2-х месяцев последующего наблюдения, через 16 месяцев сохранялись положительные изменения только СРБ [26]. Исследование транскриптома в ходе исследования выявило, что в ходе лечения происходит уменьшение экспрессии генов упомянутых провоспалительных гуморальных агентов, в то время как экспрессия генов, участвующих в выработке интерферона и антител, увеличивается. В другом исследовании проведение КПТ-И у женщин с опухолью молочной железы сопровождалось увеличением липополисахаридиндуцированной продукции ИЛ-1 и интерферона. В двух других наблюдениях на фоне улучшения сна при проведении КПТ-И отмечалось уменьшение уровней циркулирующего ИЛ-1, СРБ и Интерлейкина-18 (провоспалительный цитокин семейства ИЛ-1) [1].

Другим направлением лечения хронической инсомнии, имеющим высокую степень доказательности, является применение лекарственных препаратов. Лидерами в этом направлении являются бензодиазепиновые и небензодиазепиновые агонисты ГАМК$_A$-

рецепторного комплекса. Связываясь со специфическими (α1) белковыми субъединицами комплекса эти препараты усиливают снотворное действие ГАМК, присоединяющейся к другому домену комплекса. Бензодиазепиновые снотворные препараты (диазепам, лоразепам, темазепам, клоназепам), несмотря на доказанную эффективность, не рекомендуются к применению при хронической инсомнии, поскольку вызывают спектр нежелательных побочных явлений, обусловленных связыванием с другими изоформами α белка $ГАМК_A$ рецептора, что вызывает дополнительный анксиолитический, амнестический, миорелаксирующий, противосудорожный и другие эффекты. Небензодиазепиновые агонисты этого рецепторного комплекса, такие как зопиклон, золпидем, залеплон (так называемые Z-препараты), имеют высокую аффинность именно к α1 субъединице, которая наиболее представлена в мозговых структурах, отвечающих за индукцию сна (прежде всего, это вентролатеральное преоптическое ядро гипоталамуса). За счет этого достигается снотворный эффект при минимальной вероятности развития нежелательных побочных явлений [24].

Подавление активирующих мозговых систем также позволяет улучшить сон. С этой целью использовались блокаторы центральных гистаминовых H1 рецепторов, таких как дифенилгидрамин, доксиламин, однако в современных международных консенсусах они не рекомендуются к применению при хронической инсомнии в связи с сомнительным отношением польза/риск [27–29]. Это связано, прежде всего, с нежелательными холинолитическими эффектами этих субстанций и слабым собственно снотворным действием. Другой возможностью индукции сна посредством блокады активирующих мозговых центров является применение антагонистов орексиновых рецепторов. Орексиновая система гипоталамуса оказывает мощное активирующее влияние на кору полушарий, а также на другие важные активирующие центры («активатор активаторов»). Блокатор обоих типов орексиновых рецепторов суворексант включен в рекомендации по лечению инсомнии Американской ассоциации медицины сна, однако отсутствует в Европейских рекомендациях, поскольку недоступен на этом континенте.

Третьим подходом к коррекции нарушенного сна при инсомнии является применение агонистов мелатониновых рецепторов. Гормон эпифиза мелатонин обладает слабым ГАМКергическим действием, обнаруженном только в экспериментах на нокаутных (лишенных определенного гена) животных. Главным же его эффектом является изменение времени внутренних часов через воздействие на специфические рецепторы (MT1 и MT2) супрахиазменных ядер гипоталамуса. **Одним из препаратов мелатонина, доступных в настоящее время в России, является Соннован (ЗАО Канонфарма продакшн).** Эффект мелатонина в отношении времени засыпания, продолжительности и субъективного

качества сна превышает действие плацебо, в наибольшей степени проявляясь у людей старших возрастных групп [30,31]. В связи с этим позиции международных рекомендаций по лечению хронической инсомнии неоднозначны. В Американских и Европейских рекомендациях препараты мелатонина не рекомендованы для лечения хронической инсомнии [27,28]. В рекомендациях Британской академии фармакотерапии мелатонин при расстройствах сна рекомендуется назначать людям старше 55 лет [29]. Агонист мелатониновых рецепторов рамелтеон включен в Американские рекомендации по лечению хронической инсомнии, однако отсутствует в Европейских по той же причине, что и суворексант.

Применение агонистов мелатониновых рецепторов для лечения хронической инсомнии сопровождается снижением уровня ЦРБ. Это было показано в исследовании эффективности рамелтеона, проведенном N. Shimuzu и соавт. в 2013 г. [32] Авторы объясняют положительный эффект рамелтеона на воспалительные биомаркеры не столько улучшением качества сна пациентов, сколько иммуномодулирующим, противовоспалительным и антиоксидантным эффектом, возникающим при стимуляции мелатониновых рецепторов. Скорее всего, эти эффекты мелатонина реализуются как на молекулярном (непосредственный захват свободных радикалов – показано, что одна молекула мелатонина захватывает до 10 свободнорадикальных форм), так и на рецепторном уровне. Мелатонин участвует в ингибировании продукции провоспалительных цитокинов, воспалительных простагландинов, синтезе молекул адгезии, снижении экспрессии циклооксигеназы-2 в макрофагах. Показано участие мелатонина в пролиферации Т-лимфоцитов. По данным мета-анализа M. Zarezadeh и соавт. (2019) применение мелатонина в качестве пищевой добавки в дозах 3-25 мг в течение нескольких месяцев сопровождалось снижением уровней провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-6, в ряде случаев – ЦРБ [33]. Авторы мета-анализа делают вывод о полезности применения мелатонина для снижения выраженности «низкоуровневого воспаления» (low grade inflammation). В препаратах мелатонина, наиболее часто использующихся в клинической практике, обычно содержится 3 мг. активного вещества.

Внимание к иммуномодулирующим свойствам мелатонина обострилось на фоне эпидемии КОВИД-19 – заболевания, вызываемого коронавирусом SARS-CoV-2. Серьезным, потенциально летальным осложнением КОВИД-19 является развитие «цитокинового шторма» - реакции врожденного иммунитета в форме неконтролируемого избыточного высвобождения провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО-α и интерферона-гамма. Наличием «цитокинового шторма» и оксидативным стрессом объясняют развитие делирия у больных КОВИД-19, находящихся на интенсивной терапии.

По результатам оценки китайского опыта ведения таких больных Y. Shang и соавт. (2020) для предотвращения делирия предлагают использовать препараты мелатонина [34].

Препарат мелатонина Соннован содержит 3 мг. мелатонина. Показаниями к его назначению являются нарушения сна, десинхроноз, также Соннован применяется в качестве адаптогена при смене часовых поясов. Препарат рекомендуется принимать по 1 таблетке за 30-40 минут до укладывания в постель [35].

Итак, в настоящее время существует достаточно доказательств того, что само состояние сна, независимо от работы внутренних часов организма, обеспечивает улучшение показателей деятельности иммунной системы. Привычное недостаточное количество сна сопровождается изменением иммунитета, проявляющееся повышением уровней провоспалительных цитокинов. Этот процесс ассоциирован с повышением заболеваемости и смертности. Компенсация недостатка сна сопровождается эффектом улучшения показателей иммунной защиты организма. Коррекция нарушений сна при инсомнии нефармакологическими и фармакологическими методами сопровождается уменьшением провоспалительных изменений. Применение препаратов мелатонина при нарушениях сна в контексте иммунной защиты представляется перспективным в связи с наличием у него антиоксидантного и иммуномодулирующего эффектов.

Статья подготовлена при поддержке ЗАО Канонфарма продакшн

The work is supported by CJSC «Canonpharma production»

Литература/References

1. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. Physiol Rev. 2019;99(3):1325–80. https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018
2. Будчанов Ю. И. Гормоны и медиаторы иммунной системы. Регуляция иммунного ответа. Учебно-методическое пособие по общей иммунологии. Тверь: Тверская ГМА; 2008. 10 с. Budchanov Ju. I. Gormony i mediatory immunnoj sistemy. Reguljacija immunnogo otveta. Uchebno-metodicheskoe posobie po obshhej immunologii. Tver': Tverskaja GMA; 2008. 10 s.
3. Born J, Lange T, Hansen K, Mölle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. J Immunol. 1997 May;158(9):4454–64.
4. Ruiz FS, Andersen ML, Guindalini C, Araujo LP, Lopes JD, Tufik S. Sleep influences the immune response and the rejection process alters sleep pattern: Evidence from a skin allograft model in mice. Brain Behav Immun [Internet]. 2017;61:274–88. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.027
5. Irwin M, McClintick J, Costlow C, Fortner M, White J, Gillin JC. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. 1996 Apr;10(5):643–53. https://doi.org/10.1096/fasebj.10.5.8621064
6. Кетлинский С.А.;Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: ООО «Издательство Фолиант»; 2008. 552 с. Ketlinskij S.A.;Simbircev A.S. Citokiny. SPb.: OOO «Izdatel'stvo Foliant»;

2008. 552 s.
7. Dimitrov S, Lange T, Tieken S, Fehm HL, Born J. Sleep associated regulation of T helper 1/T helper 2 cytokine balance in humans. Brain Behav Immun. 2004 Jul;18(4):341–8. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2003.08.004
8. Axelsson J, Rehman J, Akerstedt T, Ekman R, Miller GE, Höglund CO, et al. Effects of sustained sleep restriction on mitogen-stimulated cytokines, chemokines and T helper 1/ T helper 2 balance in humans. PLoS One. 2013;8(12):e82291. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082291
9. Smagula SF, Stone KL, Redline S, Ancoli-Israel S, Barrett-Connor E, Lane NE, et al. Actigraphy- and Polysomnography-Measured Sleep Disturbances, Inflammation, and Mortality Among Older Men. Psychosom Med. 2016;78(6):686–96. https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000312
10. Hall MH, Smagula SF, Boudreau RM, Ayonayon HN, Goldman SE, Harris TB, et al. Association between sleep duration and mortality is mediated by markers of inflammation and health in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. Sleep. 2015 Feb;38(2):189–95. https://doi.org/10.5665/sleep.4394
11. Pérez de Heredia F, Garaulet M, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Wärnberg J, Androutsos O, et al. Self-reported sleep duration, white blood cell counts and cytokine profiles in European adolescents: the HELENA study. Sleep Med. 2014 Oct;15(10):1251–8. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.04.010
12. Shakhar K, Valdimarsdottir HB, Guevarra JS, Bovbjerg DH. Sleep, fatigue, and NK cell activity in healthy volunteers: significant relationships revealed by within subject analyses. Brain Behav Immun. 2007 Feb;21(2):180–4. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.06.002
13. Jackowska M, Hamer M, Carvalho LA, Erusalimsky JD, Butcher L, Steptoe A. Short Sleep Duration Is Associated with Shorter Telomere Length in Healthy Men: Findings from the Whitehall II Cohort Study. PLoS One. 2012;7(10):1–4. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047292
14. Patel SR, Malhotra A, Gao X, Hu FB, Neuman MI, Fawzi WW. A prospective study of sleep duration and pneumonia risk in women. Sleep. 2012 Jan;35(1):97–101. https://doi.org/10.5665/sleep.1594
15. Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, Janicki-Deverts D, Turner RB. Sleep habits and susceptibility to the common cold. Arch Intern Med. 2009;169(1):62–7. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.505
16. Prather AA, Janicki-Deverts D, Hall MH, Cohen S. Behaviorally Assessed Sleep and Susceptibility to the Common Cold. Sleep. 2015;38(9):1353–9. https://doi.org/10.5665/sleep.4968
17. Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E. Effect of sleep deprivation on response to immunizaton. J Am Med Assoc. 2002;288(12):1471–2. https://doi.org/10.1001/jama.288.12.1471-a
18. Prather AA, Hall M, Fury JM, Ross DC, Muldoon MF, Cohen S, et al. Sleep and antibody response to hepatitis B vaccination. Sleep. 2012 Aug;35(8):1063–9. https://doi.org/10.5665/sleep.1990
19. Besedovsky L, Ngo HV V., Dimitrov S, Gassenmaier C, Lehmann R, Born J. Auditory closed-loop stimulation of EEG slow oscillations strengthens sleep and signs of its immune-supportive function. Nat Commun [Internet]. 2017;8(1). https://doi.org/10.1038/s41467-017-02170-3
20. Chennaoui M, Arnal PJ, Drogou C, Leger D, Sauvet F, Gomez-Merino D. Leukocyte Expression of Type 1 and Type 2 Purinergic Receptors and Pro-Inflammatory Cytokines during Total Sleep Deprivation and/or Sleep Extension in Healthy Subjects. Front Neurosci. 2017;11:240. https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00240
21. Haack M, Serrador J, Cohen D, Simpson N, Meier-Ewert H, Mullington JM. Increasing

sleep duration to lower beat-to-beat blood pressure: a pilot study. J Sleep Res. 2013 Jun;22(3):295–304. https://doi.org/10.1111/jsr.12011
22. Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Basta M, et al. Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion. Am J Physiol - Endocrinol Metab. 2007;292(1):253–61. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00651.2005
23. Donners AAMT, Tromp MDP, Garssen J, Roth T, Verster JC. Perceived Immune Status and Sleep: A Survey among Dutch Students. Sleep Disord. 2015;2015:1–5. https://doi.org/10.1155/2015/721607
24. Полуэктов МГ. Диагностика и лечение расстройств сна. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2017. 256 с. Polujektov MG. Diagnostika i lechenie rasstrojstv sna. 2-e izd. Moskva: MEDpress-inform; 2017. 256 s.
25. Taylor DJ, Kelly K, Kohut ML, Song KS. Is Insomnia a Risk Factor for Decreased Influenza Vaccine Response? Behav Sleep Med. 2017;15(4):270–87. https://doi.org/10.1080/15402002.2015.1126596
26. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, Sadeghi N, Breen EC, Witarama T, et al. Cognitive behavioral therapy vs. Tai Chi for late life insomnia and inflammatory risk: a randomized controlled comparative efficacy trial. Sleep. 2014 Sep;37(9):1543–52. https://doi.org/10.5665/sleep.4008
27. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017;26(6):675–700. https://doi.org/10.1111/jsr.12594
28. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307–49. https://doi.org/10.5664/jcsm.6470
29. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. J Psychopharmacol. 2019;33(8):923–47. https://doi.org/10.1177/0269881119855343
30. Leger D, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. Am J Med. 2004 Jan;116(2):91–5. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.07.017
31. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. PLoS One. 2013;8(5):6–11. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063773
32. Shimizu N, Nozawa M, Sugimoto K, Yamamoto Y, Minami T, Hayashi T, et al. Therapeutic efficacy and anti-inflammatory effect of ramelteon in patients with insomnia associated with lower urinary tract symptoms. Res Reports Urol. 2013;5:113–9. https://doi.org/10.2147/RRU.S44502
33. Zarezadeh M, Khorshidi M, Emami M, Janmohammadi P, Kord-varkaneh H, Mousavi SM, et al. Melatonin supplementation and pro-inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Eur J Nutr [Internet]. 2019;(0123456789). https://doi.org/10.1007/s00394-019-02123-0
34. Shang Y, Pan C, Yang X, Zhong M, Shang X, Wu Z, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. Ann Intensive Care [Internet]. 2020;10(1):1–24. https://doi.org/10.1186/s13613-020-00689-1
35. Соннован® (Sonnovan) - инструкция по применению, состав, аналоги препарата, дозировки, побочные действия [Internet]. Ссылка активна на 25.06.20: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87600.htm Sonnovan® (Sonnovan) - instrukcija po primeneniju, sostav, analogi preparata, dozirovki, pobochnye dejstvija [Internet].

Accessed 25.06.20: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87600.htm