

Программа ВОЗ «Monica-psychosocial»: инсомния и биологические маркеры в открытой популяции 25-64 лет

Гафаров В.В.^{1,2}, Воевода М.И.^{2,3}, Громова Е.А.^{1,2}, Максимов В.Н.^{2,3}, Гафарова А.В.^{1,2}, Гагулин И.В.^{1,2}, Юдин Н.С.^{2,3}, Мишакова Т.М.³, Панов Д.О.^{1,2}

ФГБНУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск¹; Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск²; Институт Цитологии и Генетики, Новосибирск³

Резюме.

Цель исследования: изучить ассоциацию полиморфизма-G308A гена фактора некроза опухоли TNF-α и нарушения сна в открытой популяции среди мужчин 25-64 лет мегаполиса Западной Сибири (г. Новосибирск).

Материалы и методы: Представленная работа выполнена с использованием материала III скрининга в рамках программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная» репрезентативной выборки мужчин 25-64 лет открытой популяции г. Новосибирска, выполненного в 1994 г. (n=657 мужчин, средний возраст — 44,3±0,4 года, респонс — 82,1%). Для оценки уровня сна использовался шкалу Дженкинса. Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола проекта «МОНИКА». Генотипирование изучаемого полиморфизма-G308A гена фактора некроза опухоли TNF-α проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии и профилактической медицины. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ «SPSS-11,5».

Результаты: уровень нарушений сна в мужской популяции 25-64 лет составил 48,3%: оценка сна «удовлетворительно» — 39,6%, «плохо» — 7,6%, «очень плохо» — 1,1%. Генотип G/G гена TNF-α встречался у 79,1% лиц, генотип A/G — в 19% случаев и генотип A/A у — 1,9% мужчин. Среди носителей генотипа G/G гена TNF-α, в сравнении с носителями всех других генотипов, гораздо чаще встречается оценка сна «хорошо» (98,3%), Напротив, среди носителей гетерозиготного генотипа A/G гена TNF-α, в сравнении с носителями всех других генотипов, чаще сон был «удовлетворительный» (30%), чем «хороший» (15,2%).

Заключение: Определили, что носители гетерозиготного генотипа A/G гена TNF-α наиболее часто имеют ассоциации с нарушениями сна.

Ключевые слова: инсомния, открытая популяция, биологические маркеры

WHO program «MONICA-psychosocial»: insomnia and biological markers in the male population aged 25-64 years

Gafarov V.^{1,2}, Voevoda M.^{2,3}, Gromova E.^{1,2}, Maximov V.^{2,3}, Gafarova A.^{1,2}, Gagulin I.^{1,2}, Yudin N.^{2,3}, Mishakova T.³, Panov D.^{1,2}

Research Institute Of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk¹; Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Novosibirsk²; Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk³

Summary

Objective: to study the association polymorfizma-G308A gene tumor necrosis factor TNF-α and sleep disturbances in the male population aged 25-64 in metropolis of Western Siberia (Novosibirsk).

Methods: Under the III screening of the WHO program «MONICA-psychosocial» a representative sample of men 25-64 years were surveyed (n = 657 men, mean age — 44, 3 ± 0,4 years responsum — 82.1%) in 1994 in Novosibirsk. For assessment of sleep levels scale Jenkins was used. Procedures have been standardized and strictly comply with the requirements of the protocol of the «MONICA». Genotyping of polymorphisms studied gene-G308A tumor necrosis factor TNF-α was conducted in the laboratory of molecular genetic in Research Internal Medicine and Preventive Medicine. Statistical analysis was performed using the software package «SPSS-11,5».

Results: The level of sleep disorders in the male population aged 25-64 was 48.3%: evaluation of sleep as «fair» was 39.6%, «bad» — 7.6%, «very bad» — 1.1%. Genotype G/G gene TNF-α was in 79.1% of individuals, the genotype A/G — 19% of cases and genotype A/A was in 1.9% of men. Men carrying the genotype G/G of TNF-α gene are more likely to assess their sleep as «good» (98.3%), compared to those carrying other genotypes. In contrast subjects with heterozygous genotype A/G of TNF-α gene are more likely to estimate their sleep as «fair» (30%) than «good» (15.2%) in all groups.

Conclusion: It was determined a heterozygous genotype A/G of TNF-α gene is most frequently associated with sleep disorders.

Key words: insomnia, an open population, biological markers

Введение

TNF- α (фактор некроза опухоли- α) — является про-воспалительным цитокином, вносящим вклад в образование атеросклеротической бляшки. Хотя в ранних обзорах показана противоречивая связь с ИБС [3], в настоящее время связывают замену G (гуанидина) на A (аденин) в положении 308 в промоторном регионе с повышением продуцирования TNF- α [17], а также с усилением воспалительной реакции после кардиохирургического вмешательства [13], инсулинорезистентностью [7, 12], ИБС, у лиц с сахарным диабетом II типа [14] и увеличением C-реактивного белка у лиц с жизненным истощением, определяемого как состояние с излишней усталостью, трудностью засыпания, общим недомоганием, апатией, раздражительностью и недостатком энергии [10]. Кроме того, было высказано предположение, что вариабельность в локализации 308 может влиять на развитие депрессивных симптомов, например, аллель A больше распространен среди пациентов с большой депрессией, чем в контрольной группе [11]. Есть связь между обструктивным апноэ сна и наличием аллели A [9].

Поскольку большинство заболеваний, из вышеперечисленных, сопровождается ухудшением качества сна, мы предприняли попытку проанализировать самооценку сна у носителей различных генотипов -G308A полиморфизма гена фактора некроза опухоли TNF- α среди открытой популяции мужчин 25-64 лет г. Новосибирска.

Материалы и методы

Изучение ассоциации полиморфизма-G308A гена фактора некроза опухоли TNF- α в популяции мужчин 25-64 лет г. Новосибирска с нарушением сна проводилось на материале крупномасштабного эпидемиологического исследования, выполненного в рамках III скрининга программы ВОЗ «MONICA» (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) в 1994 г. [19]. Были обследованы мужчины в возрасте 25-64 лет, жители одного из районов г. Новосибирска. Репрезентативная выборка была сформирована согласно требованиям протокола программы «MONICA» [20] на основе избирательных списков с использованием таблицы случайных чисел. Обследованы 657 мужчин (средний возраст $44,3 \pm 0,4$ года). Отклик составил — 82,1%.

Для оценки уровня сна использовалась шкала Дженкинса, которую испытуемые заполняли самостоятельно. Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола проекта «МОНИКА». Обработка материала произведена в Хельсинки (Финляндия). Контроль качества проводился в центрах контроля качества MONICA: Данди (Шотландия), Прага (Чехия), Будапешт (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными [18].

Генотипирование изучаемого полиморфизма-G308A гена фактора некроза опухоли TNF- α про-

водилось по опубликованным методикам [15] в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии и профилактической медицины.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ «SPSS-11,5» [2]. Анализировалось распределение признаков и их числовых характеристик. Проводился анализ простых связей между переменными (таблицы сопряженности). Методом построения таблиц сопряженности проверялась гипотеза о независимости факторов A и B или однородности фактора B по отношению к уровням фактора A. Достоверность независимости факторов оценивалась по критерию χ^2 [8].

Результаты

По нашим данным, уровень нарушений сна в мужской популяции 25-64 лет составил: 48,3%: оценка сна «удовлетворительно» — 39,6%, «плохо» — 7,6%, «очень плохо» — 1,1%. Дали оценку сна «хорошо» — 46,2%, «очень хорошо» — 5,6%.

Частоты генотипов -G308A полиморфизма гена фактора некроза опухоли TNF- α в популяции мужчин г. Новосибирска находятся в равновесии Харди-Вайнберга. Генотип G/G гена TNF- α встречался у 79,1% лиц, генотип A/G встречался в 19% случаев и, наконец, генотип A/A был только у 1,9% мужчин. В популяции у 88,6% мужчин присутствовал аллель G и только у 11,4% наблюдается аллель A.

Наблюдалась тенденция того, что генотип G/G гена TNF- α чаще встречался не только у лиц с очень хорошим (88,2%) и хорошим (83,3%) сном, но и в группе с нарушением сна: плохой (84,2%) и очень плохой (100%) сон. А генотип A/G гена TNF- α чаще всего встречался среди мужчин, считающих свой сон «удовлетворительным» (30%). Генотип A/A гена TNF- α не превышал 5,3% среди всех категорий нарушений сна. Также наблюдалась тенденция более частой встречаемости аллель G гена TNF- α среди всех категорий мужчин с различной оценкой своего сна, и аллель A гена TNF- α в группе мужчин, оценивающих свой сон как удовлетворительный (17,5%)

Сравнительный анализ в группах с различной самооценкой сна показал, что среди носителей генотипа G/G гена TNF- α , в сравнении с носителями всех других генотипов, гораздо чаще встречается оценка сна «хорошо» (98,3%), чем удовлетворительно (67,5%) $\chi^2=36,943$ $df=1$ $p=0,0001$; ОШ=27,685 (95 % ДИ 6,339-120,906), а также оценка «хорошо» (98,3%), чем «плохо» (84,2%) $\chi^2=9,151$ $df=1$ $p=0,02$; ОШ=10,781 (95 % ДИ 1,672-69,537). Напротив, среди носителей гетерозиготного генотипа A/G гена TNF- α , в сравнении с носителями всех других генотипов, чаще сон был удовлетворительный (30%), чем хороший (15,2%) $\chi^2=6,756$ $df=1$ $p=0,009$. Сравнительный анализ между носителями разных генотипов гена TNF- α , помог выявить, то, что у носителей генотипа G/G чаще встречается хороший сон (84,6%), а не удовлетворительный (69,2%), в то время как у носите-

лей генотипа А/Г наоборот преобладает удовлетворительный сон (30,8%), а не хороший (15,4%) $\chi^2=7,013$ df=1 $p=0,008$; ОШ=2,434 (95 % ДИ 1,247-4,751)

Сравнительный анализ носителей аллелей G и A TNF- α , среди мужчин с различной самооценкой сна, не показал достоверных различий

Обсуждение

В нашей популяции почти половина мужчин отмечали нарушения сна. Плохой сон в значительной степени объясняется высокой распространенностью первичных нарушений сна и растущего числа людей, живущих с хроническим дефицитом сна. По оценкам The Institute of Medicine от 50 до 70 миллионов взрослых американцев имеют хронические расстройства сна [6]. Примерно каждый третий американец спит менее 7 часов в сутки [5]. В нашей стране распространенность инсомнии может достигать до 45% в популяции. Среди пожилых людей хронической бессонницей страдают около 55%. Несмотря на эти довольно высокие цифры распространенности инсомнии, практика показывает, что данный диагноз является, как правило, нераспознанным и недиагностированным во многих случаях, и реальные цифры заболеваемости еще выше [1].

Достаточный сон необходим для нормальной работы иммунной системы. Как известно, сон, особенно его медленные волны, поддерживает адаптивный иммунитет. Потеря сна приводит к резкому изменению иммунитета и увеличению числа провоспалительных цитокинов и иммунных клеток [4]. У людей, кто спит менее 8-ми часов происходит повышение уровня маркеров воспаления, в том числе фактора некроза опухоли. Когда потеря сна длится более 4-х дней, выделение воспалительных цитокинов становится регулируемым и остановить их повышенное выделение бывает сложно. Дневной сон может частично снизить уровень воспалительных цитокинов, но не компенсирует потерю ночного сна для организма. В литературе есть исследования, в которых прослеживается ассоциативная взаимозависимость между бессонницей, депрессией и воспалением. Например, бессонница увеличивает риск депрессии в 14 раз после года нарушения сна. А воспаление, возникшее от инфекций, пищевых антигенов, стресса и воздействия токсических веществ, также может привести к бессоннице [16]. По данным различных авторов, инсомния наблюдается от 42 до 54,9% больных с нарушением дыхания во сне [21]. В мета-анализе, опубликованном в 2012 году, была показана ас-

социация между 308G/A и обструктивным апное сна: наличие 308 А аллеля повышает риск развития обструктивного апное на 65%, в сравнении с лицами, имеющими гомозиготный G/G генотип (ОШ=1.65, 95% ДИ=1.02-2.68, $p=0.04$) [9].

Поэтому в нашем исследовании проанализировали самооценку сна у носителей различных генотипов -G308A полиморфизма гена фактора некроза опухоли TNF- α среди открытой популяции мужчин 25-64 лет г. Новосибирска.

Наиболее часто встречаемым генотипом -G308A полиморфизма гена фактора некроза опухоли TNF- α оказался генотип G/G: он наблюдался почти у 80% мужчин, кроме того этот же генотип преобладал во всех группах, отличающихся по качеству сна. Сравнительный анализ показал, что лица с гомозиготным генотипом G/G гораздо чаще дают положительные оценки своего сна, в отличие от носителей всех других генотипов вместе взятых, которые оценивают сон — удовлетворительно или даже плохо. Гетерозиготные носители с генотипом А/Г реже позитивно оценивают сон, чем носители гомозиготного генотипа G/G.

Таким образом, наши результаты показали, что носители гетерозиготного генотипа А/Г гена TNF- α в открытой популяции наиболее часто имеют ассоциации с нарушениями сна

Выводы

Показали, что уровень нарушений сна в мужской популяции 25-64 лет г. Новосибирска составил 48,3%.

Установили, что генотип G/G гена TNF- α -308 встречался у 79,1% лиц, генотип А/Г в 19% случаев и генотип А/А — 1,9% мужчин. В открытой популяции у 88,6% мужчин присутствовал аллель G и у 11,4% наблюдается аллель А.

Определили, что носители генотипа G/G гена TNF- α -308 в сравнении с носителями всех других генотипов гораздо чаще оценивают сон «хорошо» (98,3%), чем удовлетворительно (67,5%) или «плохо» (84,2%).

Показали, что носители гетерозиготного генотипа А/Г гена TNF- α -308, в сравнении с носителями всех других генотипов, чаще оценивают сон как удовлетворительный (30%), чем хороший (15,2%).

Поддержка

Работа поддержана грантом РГНФ № 14-06-00227.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Александровский Ю.А., Аведисова А.С. Инсомния и некоторые особенности действия современных гипнотиков // Клиническая фармакология. 1995. № 4. С. 80-85.
2. Бююль А., Цёфель П. [Buul A., Cofel P.]. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скры-

- мых закономерностей: Пер. с нем. СПб.: ООО DiaSoftЮП, 2002. 608 с.
3. Allen RA, Lee EM, Roberts DH, Park BK, Pirmohamed M. Polymorphisms in the TNF-alpha and TNF-receptor genes in patients with coronary artery disease // *Eur J Clin Invest*. 2001. Vol. 31. P. 843-51.
 4. Beneto A. et al. Comorbidity between sleep apnea and insomnia // *Sleep Med. Rev*. 2009. Vol. 13. P. 287-293.
 5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Effect of short sleep duration on daily activities — United States, 2005-2008 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011. Vol. 60. P. 239-52.
 6. Colten HR, Altevogt BM. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. Washington, DC: National Academies Press, 2006. 424 p.
 7. Dalziel B, Gosby AK, Richman RM, Bryson JM, Caterson ID. Association of the TNF-alpha -308 G/A promoter polymorphism with insulin resistance in obesity // *Obes Res*. 2002. № 10. P. 401-7.
 8. Glantz C. Biomedical statistics. M: Praktika, 1998. 459 p.
 9. Huang J, Liao N, Huang QP, Xie ZF. Association between tumor necrosis factor-alpha-308G/A polymorphism and obstructive sleep apnea: a meta-analysis // *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012. Vol. 16(4). P. 246-51.
 10. Jeanmonod P, von Kanel R, Maly FE, Fischer JE. Elevated Plasma C-reactive protein in chronically distressed subjects who carry the A allele of the TNF-alpha -308 G/A polymorphism // *Psychosom Med*. 2004. Vol. 66. P. 501-6.
 11. Jun TY, Pae CU, Hoon H, Chae JH, Bahk WM, Kim KS, Serretti A. Possible association between -G308A tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism and major depressive disorder in the Korean population. *Psychiatr Genet*. 2003. V. 13. P. 179-81.
 12. Nicaud V, Raoux S, Poirier O, Cambien F, O'Reilly DS, Tiret L. The TNF alpha/G-308A polymorphism influences insulin sensitivity in offspring of patients with coronary heart disease: The European Atherosclerosis Research Study II // *Atherosclerosis*. 2002. Vol. 161. P. 317-25.
 13. Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A, Waslavik C, Bengtsson A, Ricksten SE. Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery // *Anesth Analg*. 2003. Vol. 97. — P. 944-9.
 14. Vendrell J, Fernandez-Real JM, Gutierrez C, Zamora A, Simon I, Bardaji A, Ricart W, Richart C. A polymorphism in the promoter of the tumor necrosis factor-alpha gene (-308) is associated with coronary heart disease in type 2 diabetic patients // *Atherosclerosis*. 2003. Vol. 167. P. 257-64.
 15. Warzocha K., Ribeiro P., Jacques Bienvenu, Pascal Roy, Carole Charlot, Dominique Rigal, Bertrand Coiffier, Salles G. Genetic polymorphisms in the Tumor Necrosis Factor Locus Influence Non-Hodgkin's Lymphoma Outcome // *Blood*. 1998. Vol. 91(10). P. 3574-3581.
 16. Weinberger JF, Raison CL, Rye DB, Montague AR, Woolwine BJ, Felger JC, Haroon E, Miller AH. Inhibition of tumor necrosis factor improves sleep continuity in patients with treatment resistant depression and high inflammation // *Brain Behav Immun*. 2015. Vol. 47. P. 193-200.
 17. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997. Vol. 94. P. 3195-9.
 18. WHO MONICA Project prepared by Kuulasmaa K. et al. Baseline population survey data book. MONICA Memo 178 A. Helsinki: [s.n.], 1990. 39 p.
 19. WHO Proposal for the Multinational Monitoring of Trends in cardiovascular disease. Geneva: [s.n.], 1985. 67 p.
 20. World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1988. 33 p.
 21. Zielinski MR, Krueger JM. Sleep and innate immunity // *Front Biosci (Schol Ed)*. 2011. Vol. 3. P. 632-642.

Сведения об авторах

Гафаров Валерий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины; руководитель Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, г. Новосибирск. E-mail: valery.gafarov@gmail.com;

Воевода Михаил Иванович, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины; заведующий лабораторией молекулярной генетики человека НИИ цитологии и генетики, m.voevoda@ya.ru;

Громова Елена Алексеевна, д.м.н., вед.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины, Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, Новосибирск; valery.gafarov@gmail.com;

Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины; с.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека НИИ цитологии и генетики, valery.gafarov@gmail.com;

Гафарова Альмира Валерьевна, к.м.н., с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины, Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, Новосибирск; valery.gafarov@gmail.com;

Гагулин Игорь Вячеславович, с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины, Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, Новосибирск; valery.gafarov@gmail.com;

Юдин Николай Серафимович, к.б.н., с.н.с., лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины; лаборатории молекулярной генетики человека НИИ цитологии и генетики, m.voevoda@ya.ru;

Мишакова Татьяна Михайловна, м.н.с., лаборатории молекулярной генетики человека НИИ цитологии и генетики, m.voevoda@ya.ru;

Панов Дмитрий Олегович, к.м.н., с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины, Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, Новосибирск; valery.gafarov@gmail.com.