

# Особливості циркадної регуляції при тривожних розладах

Анастасія Животовська

Полтавський державний медичний університет

Тези доповіді до IV Конгресу з міжнародною участю «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи»

**Вступ.** Індивідуальні генетичні варіації та вплив навколишнього середовища сприяють формуванню циркадного годинника, мінливість якого відображається у хронотипі людини [1]. Встановлено, що рівні експресії основних циркадних генів *BMAL* та *PER* в буккальному епітелії людини мають чітку циркадну ритмічність незалежно від віку, статі та хронотипу [2]. Сучасні дослідження продемонстрували, що час сну людини, в залежності від соціально обумовленого розпорядку дня, може не відповідати внутрішньому біологічному ритму, який регулюється циркадним годинником. Внутрішній конфлікт між біологічним годинником та соціальним ритмом життя спричиняє порушення денного функціонування та розлади сну [3]. Серед пацієнтів з тривожними розладами близько 64% мають порушення сну [4]. Останнім часом увага науковців спрямована на дослідження механізмів циркадного годинника, оскільки порушення синхронізації між циркадною системою та циклом сон-неспанья впливають на розвиток тривожних розладів.

**Мета дослідження** - визначення рівня експресії основних генів циркадного годинника у пацієнтів з тривожними розладами з урахуванням індивідуального хронотипу.

**Матеріали і методи дослідження.** Було обстежено 20 пацієнтів з тривожними розладами, із них 13 (65,0%) жінок та 7 (35,0%) чоловіків, середній вік склав  $38,55 \pm 9,62$  років. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. За МКХ-10 у всіх пацієнтів був діагностований тривожний розлад невротичного ґенезу (F40.8, F41.1, F41.2, F41.3). Дослідження проводилось із використанням клініко-психопатологічного, психодіагностичного, генетичного та статистичного методів. Визначення рівня тривоги проводилося за шкалою тривоги Гамільтона (HAM-A). Оцінка якості та порушення сну за останній місяць проводилась за Пітсбургським опитувальником якості сну (PSQI). Для визначення індивідуального хронотипу використано опитувальник MEQ (Morningness-Eveningness Questionnaire) Хорна-Остберга. Генетичне дослідження проводилося із визначенням експресії основних генів циркадного годинника *BMAL1* та *PER2* методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часуу біологічних зразках буккального епітелію в ранковий та вечірній час (8.00 та 20.00). Для проведення статистичного аналізу використано програму IBM SPSS Statistics 27.0.

## Результати дослідження.

За шкалою HAM-A середній показник загального балу тривоги респондентів відповідав помірному рівню -  $15,8 \pm 4,3$  (95% CI 13,7-17,8), психічного компоненту тривоги -  $8,6 \pm 2,5$  (95% CI 7,4-9,7), соматичного компоненту -  $7,2 \pm 2,7$  (95% CI 5,9-8,5). Загальний бал якості сну за PSQI становив  $7,4 \pm 4,1$  (95% CI 5,5-9,3). За даними опитувальника MEQ 7 осіб мали ранковий індивідуальний хронотип з середнім балом  $67,1 \pm 4,7$  (95% CI 62,8-71,5), 7 - проміжний -  $53,1 \pm 3,9$  (95% CI 49,5-56,8), 6 - вечірній -  $34,2 \pm 3,3$  (95% CI 30,7-37,6).

Середні значення (ME (Q1; Q3)) експресії циркадного гену *BMAL1* зранку становили 0,015

(0,009; 0,035), ввечері 0,026 (0,017; 0,049),  $p=0,028$ , *PER2* – 0,007 (0,004; 0,013) та 0,009 (0,006; 0,018) відповідно,  $p=0,03$ .

Виявлено позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між рівнем експресії гену *BMAL1* зранку та показником психічного компоненту тривоги за шкалою HAM-A ( $r=0,52$ ,  $p=0,019$ ) і показниками PSQI: суб'єктивна якість сну ( $r=0,47$ ,  $p=0,036$ ), латентність сну ( $r=0,49$ ,  $p=0,027$ ), тривалість сну ( $r=0,46$ ,  $p=0,039$ ).

Дослідження рівня експресії основних генів циркадного годинника в залежності від індивідуального хронотипу показало, що у осіб ранкового типу експресія гену *BMAL1* ввечері була значуще вище ( $p=0,018$ ) порівняно з особами проміжного та вечірнього типу. Ген *PER2* мав вищий рівень експресії ввечері ( $p=0,018$ ) у осіб з ранковим та проміжним типом на основі негативних рангів (ранок < вечора), у осіб вечірнього типу значимої різниці в експресії гену *PER2* не спостерігалось.

**Висновки.** Встановлено, що ранкова експресія основного циркадного гену *BMAL1* має зв'язок з показником психічного компоненту тривоги шкали HAM-A та показниками суб'єктивної якості сну, латентності та тривалості сну за PSQI.

Виявлено різницю рівня експресії основних генів циркадного годинника в залежності від індивідуального хронотипу. У осіб з тривожними розладами ранкового та проміжного типу мав місце зсув циркадної ритмічності гену *PER2*. У осіб вечірнього типу відмічався циркадний десинхроноз, про що свідчить відсутність значимої відмінності рівнів ранкової та вечірньої експресії основних генів *BMAL1* та *PER2*.

Отримані дані свідчать про необхідність подальшого поглибленого вивчення молекулярно-генетичних механізмів циркадної системи у осіб з тривожними розладами, що важливо враховувати при розробці терапевтичних заходів на основі хронобіологічного підходу.

## Посилання

1. Chauhan S, Norbury R, Faßbender KC, Ettinger U, Kumari V. Beyond sleep: A multidimensional model of chronotype. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023 May;148:105114. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105114.
2. Vasko M, Marchenko I, Shundryk M, Shlykova O, Tkachenko I, Kaidashev I. Influence of age, gender characteristics, chronotype on the expression of core clock genes *Per1*, *Clock*, *Bmal1* and *Cry1* in buccal epithelium. *Acta Biochim Pol*. 2022 Oct 17;69(4):883-888. doi: 10.18388/abp.2020\_6408.
3. Zhu Y, Huang J, Yang M. Association between Chronotype and Sleep Quality among Chinese College Students: The Role of Bedtime Procrastination and Sleep Hygiene Awareness. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 23;20(1):197. doi: 10.3390/ijerph20010197.
4. Ramsawh HJ, Stein MB, Belik SL, Jacobi F, Sareen J. Relationship of anxiety disorders, sleep quality, and functional impairment in a community sample. *J Psychiatr Res*. 2009 Jul;43(10):926-33. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.01.009.