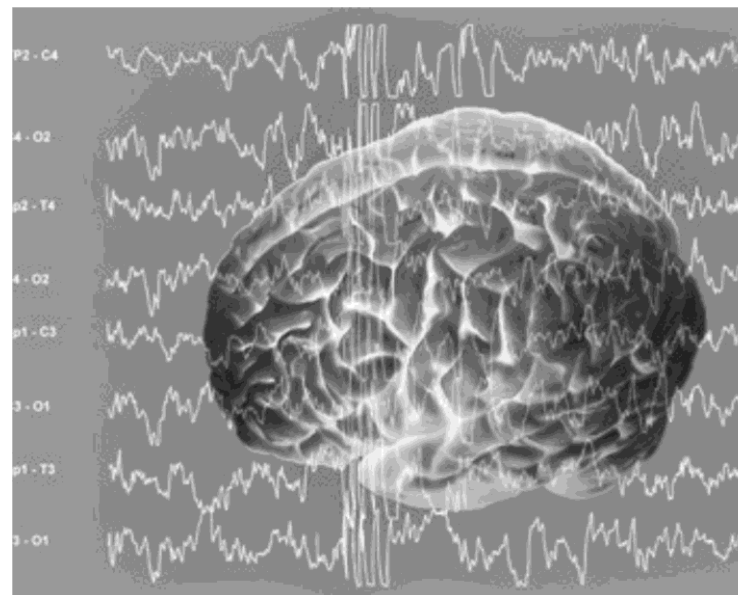


НЕЙРОБИОЛОГИЯ СНА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД



ГБОУ ВПО “Казанский государственный медицинский университет”
министерства здравоохранения и социального развития РФ
кафедра нормальной физиологии

НЕЙРОБИОЛОГИЯ СНА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Учебное пособие для студентов медицинских вузов по специальностям
«лечебное дело», «педиатрия», «медико-профилактическое дело»

КАЗАНЬ, 2012

Авторы:

старший преподаватель Петров А.М.,
старший преподаватель Гиниатуллин А.Р.

Под ред. заслуженного деятеля науки РТ и РФ, чл.-корр. РАМН,
зав. кафедрой нормальной физиологии Зефирова А.Л.

Рецензенты:

Зав. кафедрой нормальной физиологии Первого Московского
государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д. м. н.,
профессор, академик РАМН, К.В. Судаков,

Зав. кафедрой нормальной физиологии Российского национального
исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д. м. н.,
профессор, В.М. Смирнов.

Нейробиология сна: современный взгляд: Учебное пособие для
студентов медицинских вузов по специальностям «лечебное дело»,
«педиатрия», «медико-профилактическое дело» / Петров А.М., Гиниатуллин
А.Р. – Казань: КГМУ, 2011 - с. 110.

В учебном пособии изложены современные представления о механизмах
и функциях сна. Подробно описаны активирующие системы мозга,
поддерживающие состояние бодрствования, а также череда событий,
ввергающих человека в сон. В отдельных главах рассматриваются вопросы о
нейрональной природе медленной и быстрой фаз сна, сменах фаз. В пособие
приведены новые данные о способности к «сну» отдельных нейрональных
сетей (составляющих функциональные единицы коры полушарий);
рассматриваются взаимоотношения между сном и циркадными ритмами,
системами, реагирующими на освещенность окружающей среды. Особое
внимание уделено изложению физиологической роли сна: описывается
значение сна в регуляции энергетического баланса и гомеостаза мозга, в
процессах памяти и эмоциональной сфере. Разбираются гипотезы,
объясняющие возникновение и функции сновидений. В отдельные главы
собраны сведения о влиянии иммунной системы и физической нагрузки на
сон. Краткие сведения о патологиях сна и способах фармакологического
воздействия представлены в заключительной части пособия. Основными
источниками для написания представленного пособия послужили обзоры
2009-2011гг., опубликованные в ведущих зарубежных научных журналах.

Пособие предназначено для самостоятельной подготовки студентов
медицинских вузов по специальностям «лечебное дело», «педиатрия»,
«медико-профилактическое дело», а также будет полезно аспирантам и
преподавателям Вузов, интересующихся проблемами физиологии сна.

Оглавление

1. Понятие о сне. Фазы и стадии сна
 2. Активирующие системы мозга. Состояние бодрствования
 3. Механизм медленного сна
 4. Нейробиология быстрого сна
 5. Переключение между фазами сна
 6. Сон как фундаментальное свойство нейронных сетей
 7. Циркадная настройка сна
 8. Генетические исследования значение ионных каналов в регуляции сна
 9. Изменение сна с возрастом и последствия депривации сна
 10. Сон как энергосберегающий феномен
 11. Сон и гомеостаз
 12. Сон и память
 13. Сон и эмоции
 14. Сновидения
 15. Сон и иммунная система
 16. Сон и физическая нагрузка
 17. Патологии сна
 18. Фармакологическая коррекция сна
- Литература
Контрольные вопросы
Темы для рефератов и самостоятельной работы
Тестовый контроль

Введение

Среди загадок мозга особое место занимает состояние, с которым каждый из нас встречается каждый день. Речь идет о сне, которому мы отдаем 1/3 нашей жизни.

Постарайтесь ответить на вопросы: зачем мы спим? И является ли треть жизни нашей находкой или потерей? Что происходит в мозге во время сна? Находится ли мозг в это время в активном состоянии? Как рождается во сне психическая деятельность? Как формируются фантастические, казалось бы, не имеющие часто с жизнью никакой связи, сновидения? Какие нарушения сна сопровождают человека? Ответ на эти вопросы люди пытались найти всегда. Но только появление одного из разделов нейронаук — сомнологии, науки о сне, создание высокоэффективных методов изучения деятельности мозга и всего организма в течении сна позволяют шаг за шагом открывать происходящие во сне изменения в мозге, постепенно познавая, что определялось как «черный ящик». И тут наука потеснила философов и поэтов, которые пытались дать представление о сущности сна.

Понятие о сне. Фазы и стадии сна

Практически у всех живых существ от простейших до человека состояние и функции систем ритмично изменяются. Эти изменения часто соответствуют суточному ритму. У человека наиболее важен суточный цикл бодрствование / сон. В первом происходит обучение, реализуется врожденное и приобретенное поведение, а во втором - организм может находиться в одном из трех состояний: спокойного бодрствования, обычного (медленного, или медленноволнового) и парадоксального (быстрого) сна. Согласно современным представлениям, сон - это отнюдь не монотонное отключение от внешнего мира, период пониженной реактивности и прочее, а особое генетически детерминированное состояние организма теплокровных животных (млекопитающих и птиц), характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий. Под полиграфией в данном случае подразумевается одновременная параллельная регистрация нескольких физиологических показателей: электрической активности головного мозга (электроэнцефалограмма, ЭЭГ), глазных яблок (электроокулограмма, ЭОГ) и мышц затылка (электромиограмма, ЭМГ). Понятия циклов, фаз и стадий - это те три «кита», на которых строится все здание современной сомнологии.

В состоянии бодрствования на ЭЭГ регистрируются низкоамплитудные быстрые осцилляции («активная» ЭЭГ) с частотой 20-60 Гц, а на ЭМГ отражается наличие мышечного тонуса. При этом пороги восприятия низкие и человек совершает осознанные действия.

Сон состоит из двух последовательных фаз – **медленной** и **быстрой**,

которые вместе составляют один цикл, продолжительностью примерно в два часа. Фазы сна строго различаются по характеру ЭЭГ и активности различных медиаторных систем (рис. 1).

Эпизод медленного (медленноволнового, ортодоксального) сна обычно имеет длительность около полутора часа и сам состоит из нескольких стадий, которые отличаются паттерном электрической активности мозга, регистрируемым с помощью ЭЭГ. Медленный сон в западной литературе принято обозначать аббревиатурой **NREM** (от англ. «non rapid eye movement» - нет быстрых движений глаз). В течение NREM сна снижаются: температура тела (у женщин она достигает 35,7° С, а у мужчин 34,9° С.), артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания. Однако наблюдается повышенная секреция гормона роста (особенно сильно в первую половину ночи), половых гормонов, усиливается продукция антител. В первую половинную ночь во время NREM сна концентрации адренокортикотропного гормона и кортизола низкие, но начинают повышаться во вторую половину, ближе к утру (сильнее у женщин). Можно говорить, что на протяжении NREM сна в тканях протекают в основном анаболические процессы.

Начальная стадия сна (засыпание, **дремота**) у взрослого человека, длится 5-10 минут. При этом мышечная активность снижается, глаза могут совершать медленные движения, которые обозначаются **SREM** (от англ. «slow rolling eye movements» - медленные качающиеся движения глаз). В этой стадии могут наблюдаться полусонные мечтания, абсурдные мысли и иногда галлюцинации. Основной **альфа-ритм** (8-12 Гц) начинает замещаться **тета-волнами** (4-7 Гц, амплитуда менее 50 мкВ), по амплитуде равными или превышающими альфа-ритм. В ЭЭГ могут регистрироваться острые вертексные волны, изредка наблюдается гипнагогическая гиперсинхрония (внезапно появляющиеся всплески высокоамплитудных ритмических тета или дельта волн, длительностью 2-8 с).

Во вторую стадию (неглубокий или **легкий сон**), занимающую 45-55% общего времени сна, происходит дальнейшее снижение тонической мышечной активности, сердечный ритм замедляется, температура тела снижается, глаза в основном неподвижны с редкими SREM. При этом повышаются пороги восприятия, а самым чувствительным анализатором становится - слуховой (мать просыпается на крик ребёнка, человек просыпается при произношении его имени). На ЭЭГ доминируют тета-волны и появляются характерные ЭЭГ паттерны 2-й стадии - **сонные веретена** (с англ. spindle - веретена, или сигма-ритм; волны с частотой 12-14 Гц, амплитуда которых сначала увеличивается, достигая пика в 100 мкВ и более, а затем снижается, длительность веретена составляет 0.5-1 с) и **К-комплексы** (негативные острые волны, следующие непосредственно за медленным позитивным компонентом, единичные циклы дельта-волн). С появлением «сонных веретён» происходит отключение сознания; в паузы между веретёнами (а они возникают примерно 2-5 раз в минуту) человека легко разбудить. Эпизодически сонные веретена могут включаться в структуру

третьей и четвертой стадии.

Следующие стадии сна - третья (**умеренно глубокий**) и четвертая (**глубокий**) - характеризуются как периоды наиболее глубокого сна, который может длиться 30-40 минут в первую половину ночи. Третью и четвертую стадию обычно объединяют общим названием «медленного» (от англ. slow wave sleep – медленно волновой сон) или дельта сна. При этом регистрируется только слабая электромиографическая активность, глаза неподвижны, температуры тела и мозга достигают минимального значения. В это время разбудить человека крайне сложно и обычно возникают сновидения. Однако человек почти ничего из этого не помнит. В стадию дельта сна восприятие хода времени сильно искажается: человеку кажется, что он заснул на минуту, тогда как на самом деле спал несколько часов. Именно в стадии **дельта сна** чаще всего отмечаются ночные страхи, снохождение и снохождение, энурез у детей. На ЭЭГ доминируют высокоамплитудные **дельта колебания** (1-4 Гц, 150-250 мкВ). В стадии классифицируемой как 3-я - дельта волны занимают менее 50% времени, и в 4-ой стадии - дельта волны доминируют, составляя более 50%. Во время медленного сна регистрируются также веретена в обширных регионах коры и **остроконечные пульсирующие волны** (в англ. терминологии «sharp wave-ripples») в гиппокампе, сокращенно обозначаемые как «**рябь**». У здорового человека третья стадия занимает 5-8% и четвертая стадия около 10-15% общего времени сна.

Происхождение основных ритмов медленного сна. Медленные осцилляции в неокортексе человека с модой частот около 0.8 Гц возникают благодаря хоровой (синхронной) активности корковых нейронов. В результате наложения электрических постсинаптических сигналов от многих нейронов возникают высокоамплитудные низкочастотные колебания (**дельта-ритм**), которые имеют два состояния – восходящее (от англ. «**up-state**») и нисходящее состояние (от англ. «**down-state**»). В нисходящую фазу колебания, в нейронах доминируют процессы **гиперполяризации** (связанные с работой **Са-зависимых К-каналов** и инактивацией **Na-каналов**), и «молчания» («silence»): когда почти не регистрируются потенциалы действия. Затем наблюдается восходящая фаза, которая запускается за счет суммации миниатюрных возбуждающих постсинаптических потенциалов (мВПСП) и сопряжена с деполяризацией, вызываемой токами через **Са-каналы Т-типа** (от англ. «transient» - кратковременный) и **Na-каналы**. В этот период сильно увеличивается нейронная активность: частота потенциалов действия достигает такой же величины, как и в состоянии бодрствования. Медленные осцилляции мембранного потенциала, синхронные дельта ритму ЭЭГ, обнаруживаются в неокортикальных нейронах, в глутаматэргических таламокортикальных нейронах, ГАМК-эргических нейронах ретикулярного ядра таламуса (ГАМК – гамма-аминомасляная кислота).

Сонные веретена относятся к регулярным осцилляциям ЭЭГ с частотой 10-15 Гц, которые наблюдаются во 2-ой стадии сна как дискретные эпизоды, а также возникают в 3- и 4- стадиях, при этом они становятся менее

обособленными. Веретена исходят из таламуса и затем распространяются по глутаматэргическим таламокортикальным проекциям к обширным областям коры полушарий. Возникновение веретен связано с изменением активности **таламического ретикулярного ядра**, содержащего ГАМК-эргические нейроны, обладающие пейсмекерной активностью (подробнее см. ниже на стр. 18-20).

Гиппокампальные остроконечные пульсирующие волны (**рябь**) представляют собой очень быстрые эпизоды деполяризации, в результате которых в аксонах наблюдается высокочастотная активность до 100-300 Гц. Аксоны части нейронов гиппокампа связаны между собой электрическими синапсами (**нексусами**), поэтому залпы потенциалов действия следующих по одному аксону, через нексусы вызывают соответствующую активность в другом аксоне. В случае «ряби» с высокой частотой (например, 100 Гц) работают несколько аксонов соединенных нексусами, в итоге после осуществления синаптической передачи через электрический синапс в аксонах регистрируется еще большие частоты (200-300 Гц). Феномен ряби связан с **реактивацией** нейронных ансамблей, которые были активны в предшествующий сну период бодрствования, когда человек получал определенный опыт (подробнее см. ниже на стр. 57-59). Следует упомянуть, что рябь возникает в гиппокампе не только в фазу медленного сна, но и при бодрствовании, хотя существенно реже.

Быстрая фаза сна (быстроволновая) (или 5 стадия) ассоциируется с яркими сновидениями (последние могут возникать и в других стадиях, однако гораздо менее отчетливы). Данная фаза характеризуется быстрыми движениями глаз (поэтому ее называют - сон с быстрыми движениями глаз или **REM-сон** от англ. «rapid eye movement»), нерегулярной частотой сердечного ритма и дыхания, флуктуацией температуры тела (обычно периферическая температура увеличивается, но поскольку во сне не наблюдается дрожательного термогенеза, в холодном окружении температура может снижаться), повышением артериального давления, общей мышечной атонией (возможны отдельные сокращения лицевой мускулатуры и конечностей). Повышение температуры головного мозга в быструю фазу сна может быть связано с усилением мозгового метаболизма и перенаправлением «нагретой» крови в мозг, благодаря сжатию периферических сосудов. ЭЭГ десинхронна (как при бодрствовании), появляются колебания альфа и бета диапазона, **пилообразные волны** (последние специфичны для **REM-сна**). ЭЭГ отражает состояние активации и походит скорее на ЭЭГ 1-й стадии сна (иногда **REM-фазу** называют «активный» сон). Причем на протяжении быстрого сна в гиппокампе детектируется **тета-волны** (4-8 Гц). Поскольку в данную фазу сна практически полное расслабление мышц и повышенные пороги восприятия сопровождаются реакцией десинхронизации на ЭЭГ («активацией» мозга), быстрый сон иногда называют **парадоксальным**. В ходе быстрого сна регистрируются также **пункто-геникуло-окципитальные волны** (PGO-волны – от англ. ponto-geniculo-occipital waves), которые возникают вследствие интенсивной синхронной всплесочной активности, возникающей в структуре

ствола мозга - мосте и проникающей в латеральные коленчатые тела и зрительную кору.

Первый эпизод REM сна наступает через 70-90 минут от момента засыпания и длится 5-10 минут. По ходу сна длительность последующих эпизодов REM нарастает, достигая под утро нескольких десятков минут. У взрослого человека доля REM фазы составляет около 20-25% общего времени сна. Для быстрого сна так же характерна переоценка временных интервалов: человек может спать всего минуту, а по субъективным впечатлениям прошел час.

Таким образом, процесс засыпания напоминает спуск по лестнице, а сам сон чередование спусков и подъемов ЭЭГ активности. Сон начинается с первой стадии, которая длится 5-10 минут. Затем наступает 2-я стадия, продолжающаяся около 20 минут. Еще 30-45 минут приходится на период 3-4 стадий. После этого спящий снова возвращается во 2-ю стадию, после которой возникает первый эпизод REM сна, который имеет короткую продолжительность - около 5 минут. Вся эта последовательность называется **циклом**. Первый цикл имеет длительность 90-100 минут. Затем циклы повторяются, при этом уменьшается доля медленного сна и постепенно нарастает доля REM сна, последний эпизод которого в отдельных случаях может достигать 1 часа. Итак, в первую половину ночи преобладает глубокий сон (стадии 3 и 4), а под утро – легкий сон (стадия 2) и фаза быстрого сна. В среднем, при полноценном здоровом сне отмечается пять полных циклов.

Последовательность смены стадий и их длительность удобно представлять в виде гипнограммы, которая наглядно отображает структуру сна пациента (рис. 1). Большинство исследований молекулярных механизмов сна проведено на мышах, крысах и кошках, у этих животных циклы NREM-REM существенно короче, чем у человека и приматов.

Продолжительность сна обычно составляет 6-8 часов в сутки, но возможны изменения в довольно широких границах (4 - 10 часов). При нарушениях сна его длительность может составлять от нескольких минут до нескольких суток. Недостаток сна (менее 5 часов в сутки (гипосомния) или изменение соотношений длительности NREM-REM фаз сна) в течение нескольких недель, считается факторами риска развития бессонницы. Сон изменяется в зависимости от влияния факторов среды, так сон существенно длиннее у плотоядных, чем у копытных животных, которые чаще пребывают в большей опасности. Продолжительность сна у новорожденных, взрослых и пожилых людей составляет 12-16, 6-8 и 4-6 часов в сутки, соответственно. Причем у младенцев львиная доля сна связана с **REM-сном**, а у пожилых людей доля быстрого сна минимальна. Удивительным является то, что у человека REM-сон уже проявляется у плода и его доля достигает максимума в 3-ий триместр беременности. Вероятно, это отражает тот факт, что в организацию быстрого сна вовлечены древние отделы мозга (см. ниже). В целом, доля REM сна у животных, рождающихся незрелыми, существенно больше. Поскольку грудные дети получают гораздо меньше информации об окружающем мире, то возможно их более выраженная мозговая активность во

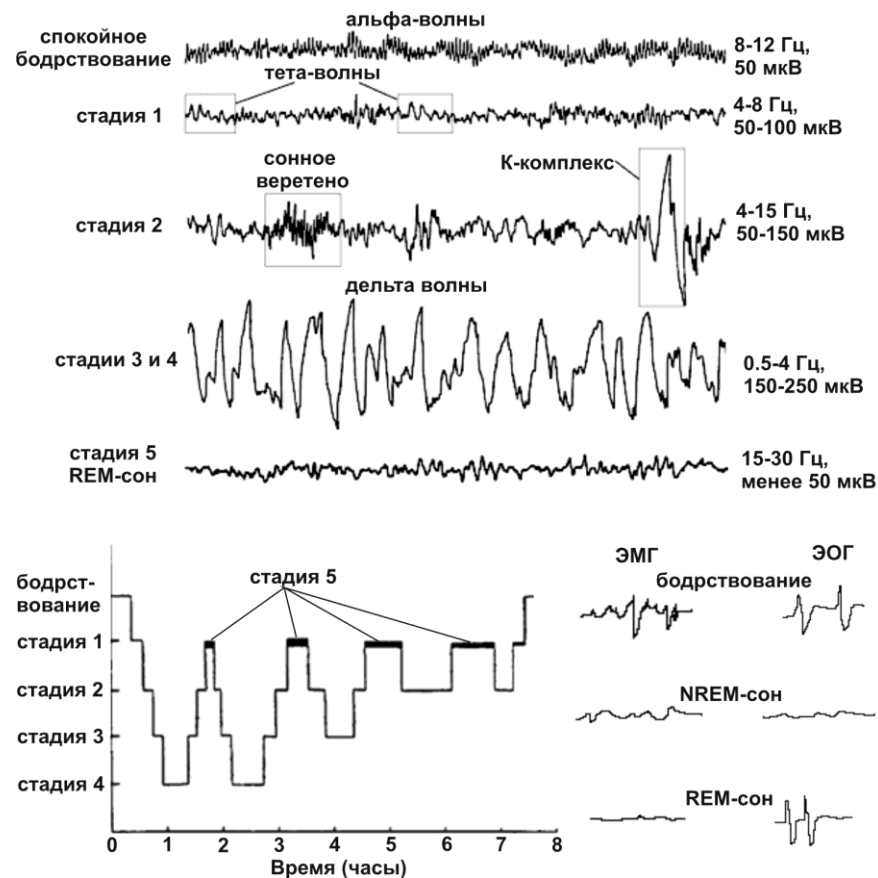


Рис. 1. Архитектура сна.

Во время спокойного бодрствования на ЭЭГ детектируется альфа ритм (8-12 Гц, амплитуда менее 50 мкВ). Для стадии 1 (дремота), переходной между бодрствованием и сном, характерно появление тета-волн (4-8 Гц, амплитуда 50-100 мкВ), которые начинают замещать альфа ритм. Стадия 2 (легкий сон), занимающая около половины всей протяженности сна, связана с появлением сонных веретен (сигма-ритм) и К-комплексов на фоне тета-ритма. Маркерами стадий 3 (умеренно глубокий) и 4 (глубокий сон) являются дельта волны (0.5-4 Гц, амплитудой 150-250 мкВ): если доля дельта волн в ЭЭГ меньше 50% стадию классифицируют как 3, а если больше – как 4. Стадии 1-4 составляют медленный сон, по мере погружения в который на ЭЭГ увеличивается амплитуда волн и снижается их частота. Стадия 5 (быстрый сон) связана с десинхронизацией ЭЭГ, частота волн повышается до 15-30 Гц, а амплитуда уменьшается до 50 мкВ и меньше. Цикл ночного сна, занимающий около полутора часа, включает последовательное прохождение стадий сна, начиная от дремоты (стадия 1), через стадию 2, к дельта-сну (стадии 3 и 4), который

сменяется фазой 2, после которой наступает стадия 5 (быстрый сон). Окончание быстрого сна знаменует начало нового сонного цикла (стадии 2), либо человек пробуждается. За ночь человек проходит 4 - 6 циклов, имеющих разную структуру. В первую половину ночи преобладает дельта-сон, а под утро легкий сон (стадия 2) и быстрый сон. Помимо специфичных картин на ЭЭГ, бодрствование и фазы сна отличаются по состоянию мышечного тонуса, регистрируемому с помощью электромиограммы (ЭМГ) в районе затылка, и состоянию глазных яблок, оцениваемому посредством электроокулограммы (ЭОГ). При бодрствовании и на ЭМГ и ЭОГ регистрируется сильная активность, во время медленного сна – амплитуды ЭМГ и ЭОГ снижаются (отражает уменьшение мышечного тонуса и неподвижность глаз), на протяжении быстрого сна – ЭМГ регистрирует отсутствие мышечного тонуса (атония), а ЭОГ – сокращение глазных мышц, связанные с быстрыми движениями глаз.

время сна обеспечивает внутреннюю стимуляцию, компенсирующую недостаток внешней. Во время REM сна генетические инструкции преобразуются в сложные программы мозговой деятельности. Предполагается важность REM сна в онтогенетическом развитии структур ЦНС, в том числе связанных с формированием сознания (подробнее см. ниже).

Состояние бодрствования. Активирующие системы мозга

В состоянии бодрствования в нейрональных сетях головного мозга регистрируется высокая электрическая активность, определяющая обучение, локомоцию, основные вегетативные и терморегуляторные функции. Так как каждый нейрон занят обработкой специфичного набора информации, и функционирует в своем режиме, совокупность нейронов мозга работает в разнорядной, на ЭЭГ наблюдается так называемая реакция десинхронизации. Происходит интенсивное формирование новых синаптических контактов, синтезируются существенные количества РНК. При этом наблюдается активное использование большого количества важных макромолекул, таких как холестерин, белки синаптических везикул клетки, зачастую приводящее к нарушению их структуры. Кроме того в тканях мозга наблюдается повышенная продукция активных форм кислорода, которые так же могут окислять липиды и белки клетки, нарушая их структуру и функцию.

Для пребывания человека в состоянии бодрствования необходимо, чтобы ряд важных **активирующих систем мозга** были постоянно активны. Выключение любой из подобных систем ввергает человека в кома-подобное состояние (рис. 2). Благодаря воздействиям этих систем мембрана большинства нейронов деполяризована на 5-10 мВ по сравнению с потенциалом покоя (-65-75 мВ). Именно подобное состояние тонической деполяризации необходимо для поддержания мозга в состоянии

бодрствования. Идентификация систем бодрствования (в зарубежной литературе обозначаемых как - wake-promoting system) началась более 60 лет назад. В ранних исследованиях Маруцци (*Moruzzi*) и Магуна (*Magoun*) была показана необходимость наличия восходящей импульсации из ретикулярной формации ствола мозга в головной мозг для поддержания состояния бодрствования. В последующие годы были выявлены отдельные группы нейронов, способствующие бодрствованию и входящие в состав восходящей активирующей ретикулярной формации или системы (ВАРФ или ВАРС): нейроны голубого пятна (норадреналинэргические), ядра Шва (серотонинэргические), клетки покрышки (педункуло-понтальный и латеродорсальный регионы, ацетилхолинэргические), скопление глутаматэргических клеток среднего мозга, нейроны черной субстанции и вентрального тегментального пространства (дофаминэргические). Проекция этих нейронов активируют таламокортикальную и гипоталамокортикальную системы, а также систему базальные ядра – кора больших полушарий. Затем были описаны способствующие бодрствованию скопления нейронов за пределами ВАРФ, локализованные в переднем мозге: гипокретин-содержащие клетки в латеральном гипоталамусе, клетки бугорково-мамиллярных ядер (БМЯ) в заднем гипоталамусе (гистаминэргические), нейроны базального ядра переднего мозга (часть ацетилхолинэргические), клетки супрахиазматических ядер, освобождающие нейропептид Y, глутаматэргические нейроны вентро-медиальной префронтальной коры больших полушарий.

Центральная система, отвечающая за нахождения человека в активном состоянии, расположена в латеральном гипоталамусе и представляет собой группу нейронов, выделяющих пептидный медиатор - **гипокретин** (второе название - **орексин**). Эти нейроны посылают свои отростки к другим возбуждающим системам мозга и стимулируют их, в основном действуя на орексиновые рецепторы II типа. Гипокретин-освобождающие нейроны возбуждают гистаминэргические нейроны бугорково-сосцевидного ядра, моноаминэргические нейроны голубого пятна и серотонинэргические нейроны срединного ядра Шва ствола мозга, а также холинэргические нейроны, расположенные в базальном ядре переднего мозга (другое название - магнотеллулярная холинэргическая система в срединной перегородке; в зарубежной литературе обычно обозначается «basal forebrain») и покрышечных ядрах (латеродорсальное тегментальное и мезопонтальное тегментальное ядра).

Гипокретиновые гипоталамические нейроны выделяют гипокретины 1 и 2 (известные также как орексин А и орексин В). Поскольку эта группа клеток была обнаружена в латеральном гипоталамическом регионе - центре «пищевого насыщения», поэтому ей ранее приписывали участие только в контроле пищевого поведения. Действительно, орексиновые нейроны активируют содержащий нейропептид Y нейроны аркуатного ядра, стимулируя реализацию пищевого поведения. Позднее выясняли важность орексинов в цикле сон / бодрствование. Оказалось, что **нарколепсия** у

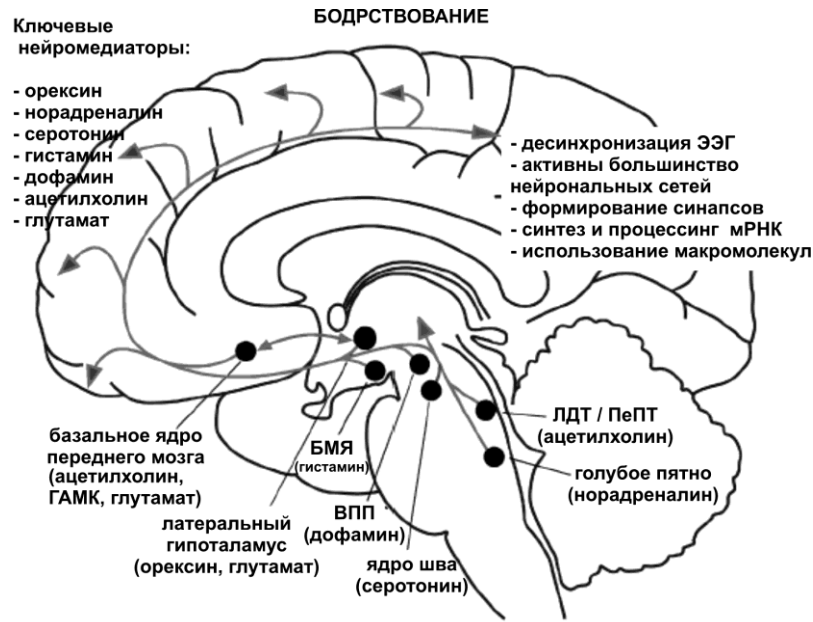


Рис. 2. Бодрствование и активирующие системы мозга.

Для поддержания состояния бодрствования необходимо чтобы кора больших полушарий возбуждалась подкорковыми структурами, которые обозначаются как активирующие системы мозга. Когда в мозге в избытке выделяются нейромедиаторы бодрствования, то мозг обеспечивает формирование сознания.

человека и животных (заболевание характеризуется дневными приступами непреодолимой сонливости и приступами внезапного засыпания) связана с **дефицитом продукции орексинов**. У большинства людей с нарколепсией (более 90%) очень низкий уровень орексинов (или они вообще отсутствуют) в спинномозговой жидкости, вероятно, в результате аутоиммунной атаки на орексин-продуцирующие нейроны. В мозге больных людей на 80-100% снижено количество нейронов, синтезирующих мРНК препроорекина. У мышей с нокаутом по гену препроорекина и собак, лишенных экспрессии орексинового рецептора II типа, наблюдаются все признаки этого заболевания.

По современным представлениям орексинэргические нейроны вовлечены в обработку информации, поступающей от экстеро- и интерорецепторов организма, координирование реакций формирующих эмоциональное состояние, энергетический гомеостаз, возникновение наркотической зависимости. Так, инъекции орексина внутрь мозговых желудочков увеличивает **симпатический тонус** и содержание **кортизола** в плазме. В естественных условиях мощный выброс орексина может

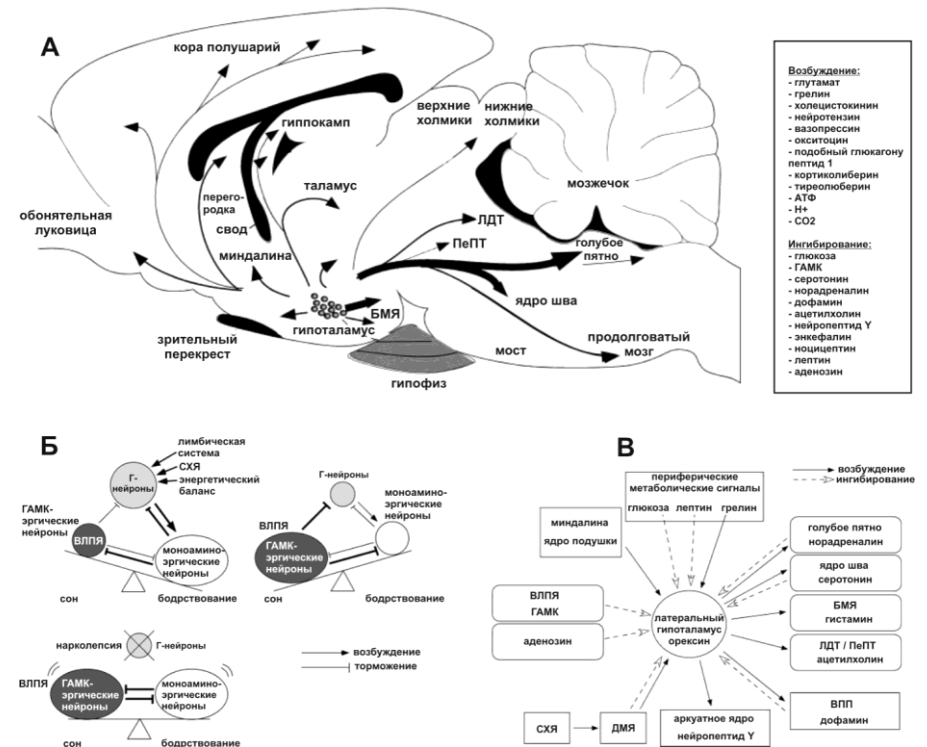


Рис. 3. Орексинэргическая система:

А - орексиновые нейроны (Г-нейроны) локализуются избирательно в латеральном гипоталамусе и посылают проекции ко всем возбуждающим системам мозга и коре больших полушарий, структурами лимбической системы, таламусу. Перечислены факторы, влияющие на активность орексиновых нейронов (возбуждающие и ингибирующие). **Б** - орексиновые нейроны получают информацию об энергетическом балансе, времени суток (из супрахиазматических ядер, СХЯ), эмоциональном состоянии (из структур лимбической системы) и затем возбуждают моноаминэргические системы бодрствования, которые в свою очередь ингибируют орексиновые нейроны (отрицательная обратная связь). Эти взаимоотношения определяют поддержание определенного уровня активности моноаминэргических клеток: небольшое уменьшение активности моноаминэргических клеток сопровождается снижением ингибирования орексиновых нейронов, которые дополнительно возбуждают моноаминэргические клетки, восстанавливая уровень их активности. Моноаминэргические клетки ингибируют центр сна (вентролатеральное преоптическое ядро, ВЛПЯ) и возбуждают кортикальные и таламические нейроны. В процессе инициации сна активируются ГАМКэргические нейроны ВЛПЯ, которые ингибируют как моноаминэргические, так и орексиновые нейроны. При нарколепсии, повреждаются орексиновые нейроны. В результате формируется система

ГАМКэргические нейроны ВЛПЯ – моноаминоэргические нейроны, опутанная взаимными ингибиторными связями. Для подобной системы характерны излишние (ненужные) переходы между бодрствованием и сном: небольшое снижение активности моноаминоэргической системы ведет к тому, что усиливается активность нейронов ВЛПЯ и усиливается торможение моноаминоэргических нейронов и человек проваливается в состояние сна. В - связи и регуляция орексиновых нейронов.

стимулироваться лимбической системой: отростки нейронов миндалины при стрессе выделяют кортикотропин-освобождающий фактор, действующий на гипокретиновые-нейроны, и активируя их. Этим можно объяснить тот факт, что в состоянии эмоционального возбуждения уснуть бывает крайне сложно.

Орексиновые нейроны имеют афферентные входы из латерального парабрахияльного ядра, вентролатерального преоптического ядра, базального ядра переднего мозга, заднего/дорсомедиального гипоталамуса, вентрального покрышечного пространства, срединных ядер Шва и др. С супрахиазматическими ядрами (центральными регуляторами биологических ритмов, получающих обильные входы от зрительного анализатора) орексиновые-нейроны связаны через дорсомедиальный гипоталамус, сигналы от которого могут и угнетать и активировать их.

Чтобы разобраться в функционировании гипокретиной (орексиновой) системы необходимо ответить на вопрос: что подавляет ее активность, а что усиливает. Норадреналин (через альфа-2-адренорецепторы) и серотонин (через 5HT1A-рецепторы) увеличивают проницаемость мембраны гипокретиновых-нейронов для ионов K^+ (действуя на GIRK-каналы), в итоге происходит гиперполяризация и угнетение активности гипокретиновых-нейронов. Таким образом, норадреналинэргические и серотонинэргические нейроны, сами стимулируются орексином, но в ответ ингибируют гипокретиновые-нейроны (отрицательная обратная связь). Кроме того, медиаторы ГАМК и аденозин, а также некоторые периферические метаболические сигналы (лептин, глюкоза) угнетают активность гипокретиновых-нейронов. Возбуждающее действие на гипокретиновые-нейроны оказывают глутаматэргические нервные клетки, а также нейропептиды - холецистокинин, нейротензин, окситоцин, вазопрессин, грелин. Гипокретиновые-клетки также чувствительны к состоянию внеклеточной среды - уровню pH и напряжению CO_2 . Так, снижение pH увеличивает выделение орексина, тогда как сдвиг pH в щелочную сторону, наоборот, уменьшает.

Гипокретиновые-нейроны гипоталамуса анатомически располагаются между сон-ускоряющими нейронами вентролатерального преоптического ядра и поддерживающими бодрствование центрами ствола мозга. Они выступают в роли стабилизаторов, предотвращая неосознанные (нежелательные) переходы между сном и бодрствованием (рис. 3). Хотя орексины продуцируются маленькой популяцией нейронов, аксоны этих клеток

широко распространены по всему мозгу, поэтому орексиновые рецепторы присутствуют в большей части регионов ЦНС. Основным участком мозга, через который орексиновые нейроны способствуют пробуждению, является базальное ядро переднего мозга. Так, около 70% холинэргических нейронов медиальной перегородки (регион входит в состав базального ядра переднего мозга) на теле или дендритах имеют хотя бы один орексиновый бутон (синапс).

В дополнение к орексинам, гипокретин-продуцирующие нейроны секретируют другие медиаторы. Так, эти нейроны у крысы, мыши и человека являются источниками эндогенного опиата – **динорфина**, а иннервируемые этими нервными клетками регионы мозга экспрессируют **к-опиатные рецепторы**. В нейронах бугорково-миллярных ядер и нейронах аркуатного ядра орексин непосредственно оказывает возбуждающее действие, а динорфин не имеет собственных постсинаптических эффектов, но уменьшает вызванное ГАМК торможение данных нейронов. Таким образом, освобождающиеся орексин и динорфин вызывают синергичный эффект, увеличивающий активность клеток-мишеней. В другом случае, орексин и динорфин могут иметь эффекты, которые разнесены (разнесены) во времени. Причем если орексины А и В выполняют роль возбуждающих медиаторов, то динорфин – обычно является тормозным медиатором. Например, в ответ на ко-аппликацию орексина и динорфина нейроны, синтезирующие мелатонин-концентрирующий гормон, вначале ингибируются динорфином, но затем этот ответ быстро угасает и проявляется возбуждающий эффект орексина. Подобный феномен наблюдается и в нейронах голубого пятна и дорсального ядра шва, где орексин и динорфин действуют противоположно. Таким образом, в течение короткого пробуждения от сна, возбуждающее воздействие орексинов может быть вначале ослаблено ингибиторным эффектом динорфина, но если орексиновые нейроны остаются активными, динорфиновая сигнализация ослабевает, и возбуждающее влияние орексинов способствует полному пробуждению.

Многие гипокретиновые нейроны экспрессируют везикулярный транспортер глутамата, поэтому наряду с пептидными медиаторами выделяют и возбуждающий медиатор **глутамат**. Причем орексин и глутамат освобождаются из одной терминали, но из разных везикул. Глутамат накапливается в маленьких электронно-светлых везикулах, сосредоточенных в регионе активной зоны, а орексиновые пептиды наполняют большие электро-плотные гранулы. При совместном выделении орексинов и глутамата - эти медиаторы действуют синергично, возбуждая нейроны основания переднего мозга и других регионов. Для секреции нейропептидов требуется более высокая частота импульсации орексиновых нейронов, чем для освобождения глутамата. Таким образом, при низкочастотной активности орексиновых нейронов из нервных окончаний выделяется глутамат, а в случае увеличения активности - возбуждение постсинаптических нейронов дополнительно усиливается за счет освобождающегося орексина.

Другой молекулярный маркер, ко-локализующийся вместе с орексином,

представлен **NARP** (от англ. «neuronal activity-regulated pentraxin») - секретирующийся продукт, производный раннего гена (в ответ на действие гормона/медиатора запускается экспрессия определенных генов, названных ранними). NARP - белок синаптической сигнализации, который стимулирует кластеризацию глутаматных AMPA рецепторов, селективно связывающих альфа-аминометилизоксапропионовую кислоту (AMPA). Орексиновые нейроны мышей и человека экспрессируют NARP и, вероятно, NARP потенцирует пре- и постсинаптические ответы на глутамат.

Интересно, что мыши с поврежденными орексиновыми нейронами слабо отличаются по степени выраженности нарколепсии, но намного более предрасположены к ожирению, по сравнению с мышами, у которых просто нарушен синтез орексина. То есть динорфин, глутамат и NARP имеют важное значение в контроле веса тела.

Базальное ядро переднего мозга (БЯ) - другой важный поддерживающий бодрствование отдел мозга, который простирается от перегородки назад к безымянной субстанции (БС, *substantia innominata*), и грубо определяется как скопление крупноклеточных холинэргических нейронов. Вместе с монаминоэргическими и холинэргическими проекциями от более каудальных регионов, БЯ рассматривается как ключевой экстра-таламический переключатель информации (реле), идущей от ретикулярной активирующей системы ствола мозга к коре полушарий. Нейроны БЯ посылают свои проекции в корковую мантию топографически: срединные септальные и другие роstralно-медиальные регионы БЯ иннервируют гиппокамп и поясную извилину, тогда как БС и крупноклеточное преоптическое ядро и другие каудально-латеральные регионы БЯ посылают отростки в амигдалу, медиальную префронтальную кору и в большинство других регионов коры. В дополнении к восходящим проекциям в кору, нейроны БЯ также направляют аксоны каудально в латеральный гипоталамус и ствол мозга.

Проекции из БЯ - главный холинэргический вход в кору больших полушарий. В течение бодрствования и REM-сна, холинэргические нейроны крупноклеточного преоптического ядра и БС разряжаются с максимальной частотой, освобождая ацетилхолин на корковые нейроны. В дополнение, большая популяция нейронов БЯ, посылающая проекции в кору полушарий, секретирует ГАМК, а маленькая группа клеток выделяет глутамат. ГАМКэргические нейроны составляют 1/3 нейронов крупноклеточного преоптического ядра и БС, которые имеют проекции в кору и совместно расположены с популяцией холинэргических нейронов. В крупноклеточном преоптическом ядре и БС можно выделить функционально 2 группы ГАМКэргических нейронов, которые способны активироваться антидромными сигналами от коры: одни активируются в течение возбуждения коры, а вторая группа разряжается в связи с медленноволновой активностью коры и может экспрессировать $\alpha 2A$ -адренорецепторы и/или содержать нейропептид Y.

Активация нейронов БЯ агонистами глутамата увеличивает

бодрствование, тогда как селективное повреждение популяции холинэргических нейронов снижает бодрствование, а вызванная эксайтотоксичностью (токсичность, вызванная избыточным возбуждением) гибель холинэргических и нехолинэргических нейронов БЯ усиливает дельта ритм ЭЭГ. Также ингибирование нейронов БЯ через $A1$ -аденозиновые рецепторы, после повреждения холинэргических нейронов, дополнительно усиливает сон. Таким образом, холинэргические и нехолинэргические нейроны БЯ действуют синергично, способствуя бодрствованию.

Норадреналин один из главных нейромедиаторов, вовлеченных в поддержание состояния бодрствования. Норадреналинэргические нейроны **голубого пятна** максимально активны в течение бодрствования. Частота их импульсации снижается во время медленного сна, и они практически полностью замолкают во время быстрого сна. Фармакологическое подавление активности этих нейронов ведет к успокоению и появлению на ЭЭГ переднего мозга паттерна, характерного для сна. У мутантов, лишенных фермента дофамин- β -гидроксилазы (не синтезируется норадреналин), сильно изменен паттерн сна и бодрствования. У подобных мышей-мутантов сон занимает большее количество времени, стресс в меньшей степени препятствует сну, а для пробуждения требуются более сильные стимулы. Фармакологические исследования выявили сильный «бодрящий» эффект агонистов $\alpha 1$ и β -адренорецепторов, которые вводились в срединное септальное и срединное преоптическое пространства. Наоборот, блокирование адренорецепторов приводило к выраженному седативному эффекту. Норадреналин усиливает состояние бодрствования, действуя через следующие параллельные пути: возбуждая через $\alpha 1$ -адренорецепторы дофаминэргические нейроны, активируя способствующие бодрствованию нейроны гипоталамуса (через $\alpha 1$ и β -адренорецепторы), ингибируя сон-ускоряющие нейроны гипоталамуса (через $\alpha 2$ -адренорецепторы). К тому же высокие дозы норадреналина стимулируют гистаминэргические нейроны, речь о которых шла выше.

Норадреналин играет важную роль в развитии **катаплексии** - компонента нарколепсии, при котором у пациентов наблюдаются быстрые переходы из состояния бодрствования в состояние близкое REM-сну, с полной потерей мышечного тонуса. Катаплексические атаки могут быть спонтанными или запускаться сильным эмоциональным возбуждением. Антагонисты $\alpha 1$ адренорецепторов обостряют катаплексию, включая количество атак и их длительность, тогда как активация этих рецепторов агонистами уменьшает число атак.

Механизм медленного сна

Переход из состояния бодрствования к 1-ой стадии медленного сна (инициация сна), по крайней мере, частично, является пассивным процессом, который определяется снижением тонической активности возбуждающих

активирующих систем в результате накопления «нейрональных метаболитов». Во время бодрствования, активность нейронных сетей, сопровождающаяся интенсивным обменом веществ, приводит к увеличению концентрации метаболитов и некоторых медиаторов (**аденозин, ГАМК, глицин, простагландин D2, интерлейкин-1 β , фактор некроза опухолей α**) в мозге, которые подавляют работу возбуждающих систем и вызывают вялость. Чем интенсивнее работает мозг и чем длительнее бодрствование, тем выше скорость метаболизма и больше образуется метаболитов. При этом процессы клиренса (выведения, очищения) метаболитов не успевают за процессами их продукции активными нейрональными ансамблями. В случае накопления метаболитов выше критического уровня происходит торможение групп нейронов, поддерживающих бодрствование, это ведет к снижению обмена веществ и продукции метаболитов до тех пор, пока их содержание не придет в норму. Таким образом, гомеостатическая потребность сохранения низкого уровня метаболитов на клеточном уровне, ведет к изменению свойств на системном уровне и возможно является ведущим фактором в инициации первой стадии медленного сна. Накопление мозговых метаболитов не только приводит к инициации сна, но и запускает комплекс двигательных реакций, проявляющихся в изменении поведения животного «готовящегося» ко сну (например, поиск безопасного места для сна).

После инициации сна включается активный механизм, его поддерживающий и делающий его глубже. В итоге человек переходит ко 2-ой фазе медленного сна, характеризующейся появлением сонных веретен и К-комплексов. Генератором сонных веретен являются таламические ретикулярные ядра, содержащие исключительно ГАМК нейроны. Таламус, представляющий собой «ворота» для большинства сенсорных и внутренних (генерируемых стволом мозга) сигналов на пути к коре больших полушарий, содержит два функциональных типа нейронов: таламокортикальные **релейные (передающие) нейроны** и таламические **ретикулярные нейроны**. Активация последних препятствует передачи сенсорной информации релейными клетками в кору полушарий.

В течение бодрствования таламокортикальные релейные нейроны находятся в готовом к передачи информации состоянии (в англ. терминологии «ready state»). На уровень готовности этих клеток положительно влияют группы норадреналин-, серотонин-, ацетилхолинэргических нейронов ствола мозга, способствующих бодрствованию. Наоборот, активность таламических ретикулярных клеток подавляется под влиянием норадреналин-, серотонин-, ацетилхолинэргических клеток ствола мозга. В течение пассивного этапа в инициации сна, когда активность систем бодрствования падает, происходит снижение возбудимости таламокортикальных релейных нейронов и увеличение возбуждения таламических ретикулярных клеток. Последние начинают активно ингибировать релейные нейроны таламуса через стимуляцию их постсинаптических **ГАМК-В** рецепторов. В результате чего поступающие из периферии сенсорные сигналы блокируются в таламусе и кора полушарий «лишается» информации об окружающем мире

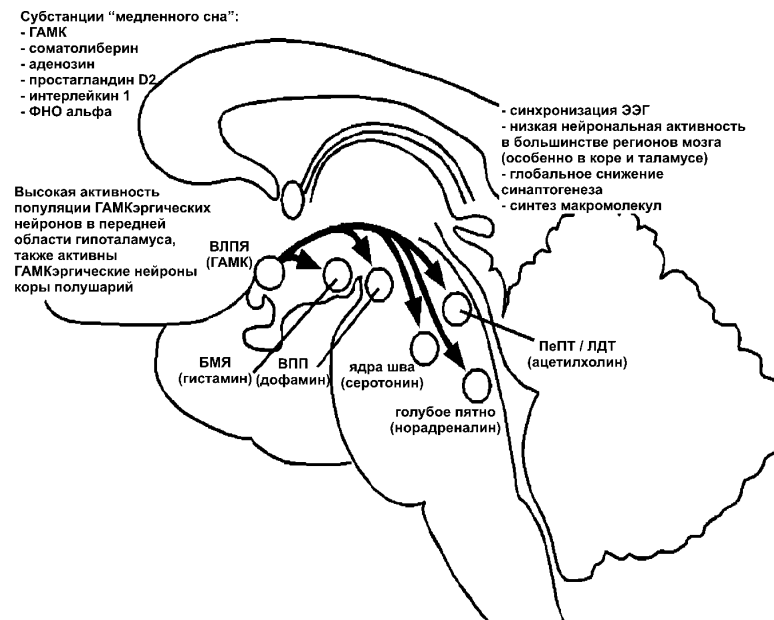


Рис. 4. Медленный (NREM) сон.

Во время медленного сна возбуждающие системы мозга сильно снижают свою активность. Клетки вентролатерального преоптического ядра (ВЛПЯ) секретирующие тормозной медиатор ГАМК, являются основным источником подавляющим функционирование поддерживающих состояние бодрствования участков мозга: голубое пятно, ядра шва, педункулопонтитное (ПепТ) и латеродорсально-теgmentальные ядра (ЛДТ), вентральное покрышечное пространство (ВПП), бугорково-мамиллярные ядра (БМЯ). Также в фазу медленного сна повышенная активность регистрируется в ГАМКэргических нейронах коры полушарий. В инициации и поддержании медленного сна, помимо ГАМК, играют роль «субстанции» медленного сна. Во время медленного сна корковые нейрональные ансамбли начинают работать синхронно. При этом на ЭЭГ формируются высокоамплитудный низкочастотный ритм (синхронная ЭЭГ, дельта волны), отражающий одновременную гиперполяризацию и молчание многих кортикальных нейронов, которые сменяются деполяризацией и всплеской активности. В среднем активность нейронов на протяжении медленного сна снижена, протекают процессы спраунтинга, удаления функционально старых синаптических контактов, однако усиленно протекает синтез новых макромолекул и происходит восстановление гомеостаза клеток мозга.

(функциональная деафферентация). В течение этой стадии таламические ретикулярные нейроны генерируют залпы потенциалов действия, вызывающие ингибиторные постсинаптические потенциалы на релейных нейронах (гиперполяризацию нейронов). Когда уровень гиперполяризации

релейных нейронов достигает -75 мВ происходит активация низко-пороговых Са-каналов и ионы Са поступают в релейные нейроны, вызывая деполяризую мембраны и генерацию залпов потенциалов действия релейными клетками (**постингибиторные рикошетный взрывы спайков** - postinhibitory rebound spike bursts). Эта импульсация транслируется в кору полушарий, где ритмично возбуждает кортикальные нейроны, в конечном счете, генерирующие корковые сонные веретена. Таким образом, в возникновении сонных веретен принимают участие и пассивные и активные физиологические процессы.

Сонные веретена служат механизмом функциональной деафферентации коры полушарий, которая облегчает углубление сна и обеспечивает возможность для налаживания внутрикорковых взаимодействий без вмешательства извне. Ритмичные разряды корковых нейронов в ходе генерации веретен, делают эти нейроны «неподготовленными» для получения информации от других субкортикальных источников. Однако эти нейроны могут посылать информацию в подкорковые структуры и взаимодействовать через таламус с другими участками коры полушарий. При этом также облегчается перенос информации из коры полушарий в гиппокамп и/или миндалину для ее сортировки и удаления (подробнее см. ниже).

Фаза 2 медленного сна формируется благодаря активному процессу, опосредуемому **преоптической/передней областью гипоталамуса (ППГ)**, включающей нейроны **вентролатерального преоптического ядра**, а так же ГАМК-эргические нейроны базального региона и медианного преоптического ядра. Гипногенная роль этого региона впервые была описана еще Фон Экономом (*von Economo*) примерно 80 лет назад. В мозге умерших пациентов, страдающих бессонницей вызванной вирусным энцефалитом, он обнаружил повреждение именно этого региона. Впоследствии Наута (*Nauta*) подтвердил эту гипотезу экспериментально, воспроизведя бессонницу у крыс после билатерального повреждения скальпелем ППГ. В конце концов, полиграфические записи стадий сон-бодрствование у кошек с локальными электролитическими повреждениями переднего гипоталамуса продемонстрировали значимость ППГ в формировании медленного сна. Применение метода функциональной магнитно-резонансной визуализации выявило большую активность ППГ, по сравнению с другими областями гипоталамуса и базального ядра переднего мозга, на протяжении медленного сна. В ППГ была обнаружена большая популяция клеток (в **вентролатеральном преоптическом ядре**, ВЛПЯ), которая была намного более активна в течение медленного сна, чем во время бодрствования или REM сна. Эти нейроны иннервируют многие способствующие бодрствованию участки мозга: бугорково-маммиллярные ядра, латеральный гипоталамус, голубое пятно, ацетилхолинергические нейроны покрывки и дорсальное ядро шва. Медиаторами этих нейронов является **ГАМК**. Так, нейроны ВЛПЯ густо иннервируют гипокретиновые нейроны и сильно угнетают их (через ГАМК-А и ГАМК-В рецепторы), то есть выступают в роли выключателей гипокретин секретирующих клеток. Таким образом, активация ППГ ведет к торможению поддерживающих бодрствование систем мозга, за счет опосредованного

ГАМК постсинаптического торможения способствующих бодрствованию нейронов, так и пресинаптического торможения входов, которые в норме стимулируют эти нейроны. В свою очередь нейроны, освобождающие медиаторы-бодрствования, ингибируют клетки ППГ, в частности ВЛПЯ. Многие седативные препараты и снотворные потенцируют действие ГАМК-эргических нейронов ППГ. Усиленная ГАМК-эргическая активность нейронов ППГ также является важным фактором в индукции медленного сна. Нейрональные структуры ППГ, отвечающие за инициацию медленного сна, чувствительны к температуре: их активность увеличивается при небольшом ее увеличении (на пляже, в теплой ванне, при болезни). В условиях, когда основные возбуждающие системы мозга отключены, сенсорный вход в кору полушарий практически полностью блокируется (**деафферентация мозга**).

Присутствие **соматолиберина** (в англ. литературе «growth hormone-releasing hormone» - гормон, освобождающий гормон роста) может быть критичным для **запуска опосредуемого активацией ГАМК-эргических нейронов ППГ медленного сна**. У крыс (спят днем, активны ночью) гипоталамический уровень мРНК соматолиберина достигает максимального значения примерно на рассвете и снижается к концу светлого периода суток, в течение ночи, оставаясь на очень низком уровне. Включение света ведет к быстрому повышению освобождения соматолиберина, что предполагает очень быстрое протекание трансляции мРНК в белок. В целом концентрация мРНК соматолиберина и собственно полипептида, максимальны в период соответствующий медленному сну. Лишение сна увеличивает гипоталамический уровень мРНК соматолиберина, но снижает концентрацию пептида соматолиберина.

В гипоталамусе локализуется два различных кластера соматолиберин синтезирующих нейронов: первый, включает большинство соматолиберинэргических нейронов, локализован в **аркуатном ядре**, а второй, составляют меньшее количество соматолиберинэргических клеток, расположенных вокруг **вентромедиального и перивентрикулярного ядер**. Соматолиберинэргические нейроны аркуатного ядра главные источники соматолиберина в медиальном возвышении, таким образом, контроль гипофизарной секреции гормона роста - главная функция этих нейронов. Соматотрофные клетки переднего гипофиза продуцируют гормон роста «всплесками» в течение всего дня, но максимальные выбросы гормона наблюдаются в течение медленного сна. В итоге у молодых особей в фазу медленного сна вырабатывается 2/3 от общего количества гормона роста. Большинство **экстра-аркуатных соматолиберинэргических нейронов** посылают проекции в ППГ и **стимулируют ГАМК-эргические нейроны ППГ**, повышая в них цитоплазматический уровень ионов Са. Системная инъекция, как и внутрижелудочковое введение соматолиберина усиливает глубину медленного сна, тогда как ингибирование рецепторов соматолиберина или блокирование действия соматолиберина с помощью специфичных антител подавляет медленный сон. Также угнетает медленный сон ингибирование выделения соматолиберина за счет отрицательной

обратной связи, после аппликации гормона роста. У мышей и крыс снижается интенсивность медленного сна и при мутации гена, кодирующего соматолиберин. Микроинъекции антагониста соматолиберина в ППГ подавляют спонтанное возникновение медленного сна и засыпание после 3-х часовой депривации сна. Таким образом, выделение соматолиберина экстрааркуатными нейронами усиливает активность ГАМК-эргических нейронов ППГ, что способствует инициации и поддержанию медленного сна. Причем сомногенные свойства соматолиберина зависят от возраста и пола человека. Наиболее сильный эффект введение соматолиберина (внутривенно, интраназально) наблюдается у молодых индивидов, с возрастом влияние соматолиберина ослабевает (особенно значительно у женщин). Соматостатин ингибирует продукцию соматолиберина, угнетая NREM-сон.

В дополнение ППГ, ГАМК-эргические клетки коры полушарий также участвуют в возникновении медленного сна. Активность корковых ГАМК-эргических интернейронов повышается в течение начальных стадий сна и остается высокой на протяжении всей фазы медленного сна. Как уже было сказано наличие высокоамплитудных, медленных волн (дельта волн) отличительный признак глубокого медленного сна. Этот паттерн активности формируется в самом неокортексе. В этом принимают участие активируемые гиперполяризацией ионные каналы (катионные «funny» токи - I_h) и низкопороговые Ca каналы кортикально-кортикальных и кортикоталамических пирамидных клеток.

Итак, подводя итог описанию клеточных механизмов медленного (NREM) сна, можно сказать, что в течение бодрствования в результате нейрональной активности накапливаются метаболиты, которые угнетают активность групп нейронов, способствующих бодрствованию (пассивный компонент). В тоже самое время, наряду со снижением нейрональной активности, передача сенсорных сигналов в кору через таламические релейные нейроны приостанавливается. Сенсорные ворота на уровне таламуса закрываются, когда релейные нейроны гиперполяризуются под действием всплесков активности ГАМК-эргических ретикулярных нейронов таламуса. В период смыкания сенсорных ворот, ГАМК-эргические нейроны ППГ становятся активными, впоследствии эти клетки вызывают гиперполяризацию – торможение нейронов, способствующих бодрствованию. Практически одновременно «просыпаются» корковые ГАМК-эргические клетки и начинают тормозить кортико-кортикальные и кортико-таламические нейроны. Освобождение соматолиберина усиливает активность ГАМК-эргических ППГ нейронов, увеличивая глубину и длительность сна. Наиболее выражено снижение активности в течение NREM сна в нейронах ствола мозга, таламуса, базальных ядер, префронтальной и височной областей коры.

Нейробиология быстрого (REM) сна

Быстрый сон описан около 60 лет назад Моруцци и Магуном. Он характеризуется следующими событиями:

- 1) активная (десинхронизированная) кортикальная ЭЭГ;
- 2) выраженная атония мышц, поддерживающих позу;
- 3) быстрые движения глаз (англ. «rapid eye movement REM»);
- 4) тета-ритм в гиппокампе;
- 5) полевые потенциалы в мосте (Р-волны), спайки в латеральных колленчатых телах и затылочной коре, которые формируют PGO-волны;
- 6) миоклонические подергивания лицевых мышц и мышц конечностей;
- 7) выраженные флуктуации кардио-респираторного ритма и центральной температуры тела;
- 8) эрекция пениса и увеличение клитора.

Наблюдения последних лет указывают на то, что за каждое из описанных проявлений REM сна ответственны отдельные группы нейронов, локализованные **в стволе мозга**. Данные скопления клеток представляют собой дискретные компоненты, широко разбросанной нейрональной сети, что позволяет говорить о существовании **сетевого механизма REM-сна**, а не о едином центре этой фазы сна. Например, мышечная атония опосредуется активацией нейронов голубого пятна альфа ($Lc\alpha$), быстрые движения глаз - результат активности нейронов, расположенных около ядра отводящего (VI пара) черепно-мозгового нерва ретикулярной формации; PGO-спайки возникают при активации нейронов каудо-латерального перибрахиального пространства хищных млекопитающих и дорсальной части подголубого ядра млекопитающих - жертв; гиппокампальный тета-ритм генерируется благодаря работе нейронов ротового ядра моста; мышечные сокращения проявляются вследствие разрядов нейронов гигантоклеточного ядра продолговатого мозга (особенно каудальной части); а увеличение температуры мозга и кардио-респираторных флуктуаций вызывается активацией нейронов парабрахиального ядра моста. Десинхронизация корковой ЭЭГ осуществляется благодаря командным усилиям ацетилхолинергических нейронов ретикулярной формации среднего мозга и моста, а также базального ядра переднего мозга. Выраженность того или иного проявления REM-сна определяется сетевой активностью нейронов, а указанные группы нейронов являются просто исполнителями. Нейрональные сети, контролируемые REM-сон, модулируются многочисленными нейромедиаторными системами.

Включение и выключение групп исполнительных нейронов, ответственных за проявление специфических черт REM-сна, контролируется отношением действующих в данный момент **аминоэргических и холинэргических медиаторов** в пределах данной группы нейронов. Аминоэргические медиаторы освобождаются нейронами голубого пятна (норадреналин, адреналин) и ядер шва (серотонин), а холинэргические (ацетилхолин) нейронами педункулопонтинного тегмента (PePT). В

течение бодрствования активность обеих систем примерно одинаковая, а на протяжении медленного сна сниженная (в равной степени). Таким образом, соотношения аминокергических и холинергических влияний на генераторы REM-сна в ходе бодрствования и медленного сна близкие (соразмерные). Однако в течение REM сна активность аминокергических клеток значительно снижается вплоть до исчезновения. При этом активность холинергических нейронов повышается до уровня, составляющего примерно 65% от уровня бодрствования. Включаются генераторы «признаков» REM-сна.

ПеПТ расположен в дорсолатеральной покрывке среднего мозга и включает группу холинергических клеток, которые дают широкие проекции в ствол мозга и передний мозг. Активация клеток ПеПТ один из самых важных этапов для формирования и поддержания REM-фазы. Кроме того, активация этих клеток связана с процессами завершения REM фазы сна и пробуждением. В ПеПТ идентифицировано несколько классов холинергических нейронов, чья повышенная частота импульсации коррелирует с состоянием бодрствования и/или REM-сна.

Так, **REM-on клетки** увеличивают частоту разрядов в течение переходного периода от **NREM-сна** к **REM-фазе**, а **W-REM-on нейроны** увеличивают активность, как в течение бодрствования, так и REM-сна. В состоянии медленного сна, ГАМК-ергические влияния через ГАМК-В рецепторы угнетают холинергические клетки ПеПТ, их активность составляет 7.4%. Когда под действием тонического освобождения глутамата, действующего на низкопороговые канинаты ионотропные глутаматные рецепторы, активность пула холинергических клеток достигает 65%, начинается REM-сон. При активации глутаматом высокопороговых NMDA-типа рецепторов холинергических клеток ПеПТ происходит увеличение их активности до 100%, в результате чего человек просыпается. Итак, активность холинергических клеток ПеПТ и REM сон регулируются взаимодействием нейромедиаторов - глутамата и ГАМК, через воздействие на канинаты, NMDA и ГАМК-В рецепторы.

Хорошо известно, что активация канинаты рецепторов увеличивает цитоплазматическую концентрацию свободного кальция. В нейронах ионы Са могут стимулировать продукцию цАМФ аденилатциклазой и, следовательно, активацию протеинкиназы А. Предположительно, стимуляция канинаты рецепторов нейронов ПеПТ также запускает цАМФ-протеинкиназа А сигнальный каскад, индуцирующий REM-сон. Ингибирование аденилатциклазы или протеинкиназы А в холинергических клетках ПеПТ подавляет REM-сон. Наоборот, усиление REM сна наблюдается при увеличении ферментативной активности протеинкиназы А в холинергических клетках ПеПТ. Таким образом, путь **цАМФ-протеинкиназа А** вовлечен в поддержание активности холинергических нейронов ПеПТ, которые участвуют в инициации и поддержании REM-сна.

Одна из важных характеристик канинаты рецепторов, содержащих субъединицу GluR6 - быстрая десенситизация (секунды), но при увеличении активности протеинкиназы А субъединица GluR6 может фосфорилироваться

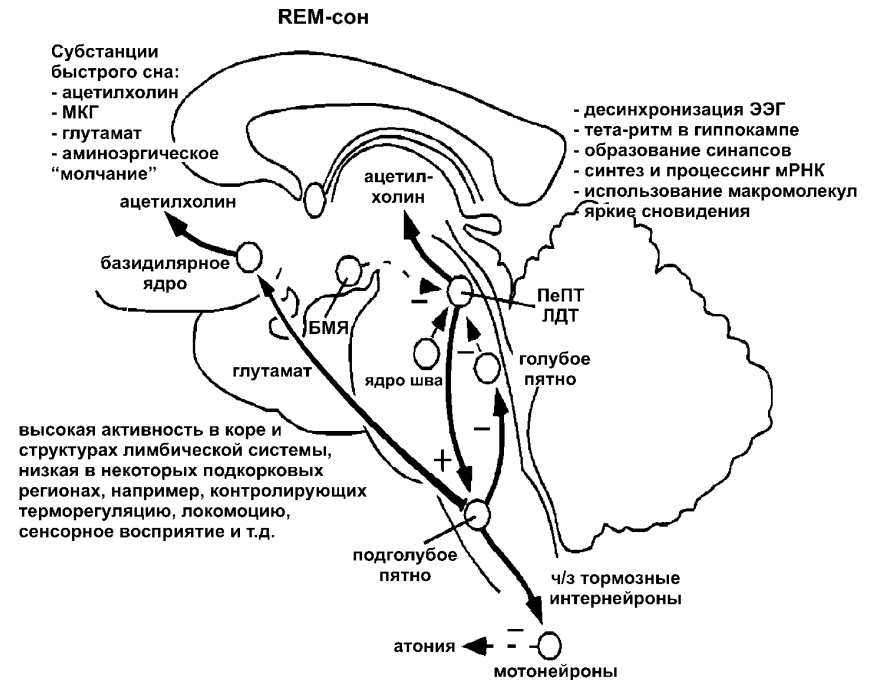


Рис. 5. Быстрый (REM) сон.

Во время быстрого сна активируются ацетилхолинергические нейроны педункулопонтного и латеродорсального тегментальных ядер (ПеПТ, ЛДТ), усиливая активность групп клеток, отвечающих за проявления характеристик REM-фазы (генераторы признаков REM-сна). Ацетилхолин стимулирует глутаматергические нейроны подголубого пятна, которые активируют тормозные интернейроны спинного мозга, угнетающие активность мотонейронов, в результате наступает атония (выраженное снижение мышечного тонуса). Кроме того, проекции из подголубого пятна стимулируют ацетилхолинергические клетки базального ядра переднего мозга. Ацетилхолин, действуя на корковые нейроны, нарушает их синхронную электрическую активность и усиливает глутаматергическую передачу, приводя к десинхронизации ЭЭГ. В фазу REM-сна особенно высокая активность проявляется в нейронах лимбической системы. Также на протяжении REM-сна в гиппокампе регистрируется тета-ритм, характерный для протекания процессов кодирования информации. Быстрый сон ассоциирован с образованием новых синаптических контактов, интенсивным синтезом мРНК. Помимо ацетилхолина в поддержании быстрого сна принимает участие мелатонин-концентрирующий гормон (МКГ). Необходимым условием для появления REM-сна является молчание аминокергических нейронов голубого пятна и ядер шва.

этой киназой, что приводит к увеличению числа активных рецепторов и проводимости ионных каналов рецепторов. Кроме того фосфорилирование ионных каналов протеинкиназой A, может модулировать их функцию на 3-25 мин. Так, усиление активности протеинкиназы A (вызванное стимуляцией глутаматом каинатных рецепторов) препятствует ослаблению работы нейронов ПеПТ и поддерживает нормальную протяженность эпизода REM-сна. Стимуляция ГАМК-В рецепторов подавляет REM-сон, посредством Gi белок зависимого ингибирования аденилатциклазы и предотвращения трансдукции сигнала через путь цАМФ-протеинкиназа A.

Активация NMDA рецепторов, индуцирующая состояние бодрствования, вызывает усиленный вход ионов Ca в нейроны ПеПТ, в результате стимулируется кальций/кальмодулин зависимая протеинкиназа II (САМКII). САМКII способна к аутофосфорилированию, которое устраняет зависимость фермента от ионов Ca и способствует переходу фермента в стабильное активное состояние. Во время бодрствования уровни САМКII и фосфорилированных форм САМКII в нейронах ПеПТ повышены, а во время REM-сна снижены. В целом, активность САМКII в холинэргических клетках ПеПТ существенно ниже в период NREM сна и повышается в конце REM-сна при пробуждении, а по мере бодрствования активность САМКII возрастает. Предполагается, что именно **активация САМКII** вызывает процессы, приводящие к переходу из REM-сна в состояние бодрствования.

Таким образом, активация каинатных рецепторов на холинэргических клетках ПеПТ (точнее REM-on клетках), ведет к усилению секреции ацетилхолина на нейроны генераторы «признаков» REM-сна, в итоге запускается REM-сон. Причем активация каинатных рецепторов вызывает REM-сон через запуск цАМФ-протеинкиназа A сигнального пути. Эндогенное освобождение ацетилхолина клетками ПеПТ, также стимулирует глутаматэргические клетки в срединной ретикулярной формации моста (англ. medial pontine reticular formation), которые в свою очередь активируют холинэргические нейроны ПеПТ (положительная обратная связь). Этот механизм поддерживает активность клеток ПеПТ на определенном уровне и, следовательно, протекание REM-сна.

Активация холинэргических нейронов ретикулярной формации моста связана не только с усилением возбуждающей глутаматэргической передачи, но и с ослаблением тормозного влияния ГАМК на холинэргические нейроны. Недавно было показано, что ГАМК-эргическая нейротрансmissão (через ГАМК-А рецепторы) в ретикулярной формации моста, максимальна в течение бодрствования и медленного сна, а минимальна в течение REM-сна. При этом секреция ацетилхолина в ретикулярной формации моста более интенсивная на протяжении REM-сна, нежели чем NREM-сна или бодрствования. Микроинъекции в данную область антагонистов ГАМК или препаратов, подавляющих синтез ГАМК, усиливает сон (особенно значительно REM-сон) и увеличивая освобождение ацетилхолина. В свою очередь, секреция ацетилхолина подавляет ГАМК-эргическую нейротрансmissão в этом регионе. Этим можно объяснить переход кошек, крыс, мышей в состояние, подобное

REM-сну, под влиянием локального введения в ретикулярную формацию моста агонистов ацетилхолина и блокаторов ацетилхолинэстеразы. С этим согласуется факт увеличения доли REM-сна у человека при употреблении холиномиметиков. Вероятно, ацетилхолин действует на мускариновые M2-холинорецепторы, локализованный на ГАМК-эргических интернейронах ретикулярной формации моста, угнетая их активность. Один из механизмов поддержания гипокретинин-1 бодрствования связан с облегчением ГАМК-эргической передачи в ретикулярной формации моста. Следует отметить, что в отличие от мостовой ретикулярной формации во время REM-сна в голубом пятне и дорсальном ядре шва ГАМК-эргическая передача протекает очень интенсивно (в итоге снижается аминоэргический тонус).

Во время REM сна вспышка нейрональной активности особенно ярко проявляется в покрышке моста, таламических ядрах, затылочной и медиобазальной префронтальной коре, а также в амигдале, гиппокампе и передней поясной извилине. Однако на протяжении REM-фазы более низкая активность регистрируется в дорсолатеральной префронтальной и теменной коре, задней поясной извилине (о последствиях этого см. ниже). Также в фазу быстрого сна регистрируется минимальная активность в нейронных ансамблях, вовлеченных в базовую локомоцию, обработку сенсорных сигналов и терморегуляцию.

REM сон и атония. В 1960-70гг. группы исследователей под руководством Джовета (*Michel Jouvet*) в Лионе и Моррисона (*Adrian Morrison*) в Филадельфии показали, что кошки с поврежденным участком мозга под голубым пятном показывают, «исполняют» свои сны. Например, в течение REM сна кошки поднимают голову, передвигаются, пытаются поймать мышку. В 1986 г. Шенк (*Schenck*) и коллеги зарегистрировали подобный феномен у людей (во сне они пинались, наносили удары кулаками, кричали и визжали) и назвали это состояние - «поведенческие REM нарушения» (от англ. 'REM behavior disorder', RBD). Весьма важен факт того, что RBD обычно встречается до клинической манифестации симптомов болезни Паркинсона (за десятилетие до появления моторных и когнитивных расстройств) и других нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся образованием телец Леви. Последующие исследования показали, что повреждение специфичной группы клеток в вентральной части сублатеродорсального ядра у крыс (эквивалент подголубого пятна или периголубого пятна альфа кошек) вызывает хроническую неспособность поддерживать атонию и животные демонстрируют простые и сложные движения, находясь в REM фазе сна. Нейроны **вентрального сублатеродорсального ядра** посылают свои глутаматэргические проекции к глицин- и ГАМК-эргическим интернейронам переднего рога спинного мозга, которые угнетают мотонейроны. Также нейроны сублатеродорсального ядра контролируют промежуточный вентромедиальный регион продолговатого мозга, нейроны которого направляют свои аксоны в передний рог спинного мозга. Предположительно эти нейроны подавляют миоклонические подергивания во время REM сна.

Роль нейронов, секретирующих мелатонин-концентрирующий гормон. Мелатонин-концентрирующий гормон (МКГ) млекопитающих – это циклический нейропептид, который преимущественно синтезируется в нейронах, локализованных в латеральном гипоталамусе и *incerto* («нечетких») - гипоталамических регионах. Небольшое количество МКГ-содержащих нейронов обнаружено в обонятельном бугорке и ретикулярной формации моста. В отличие от своих соседей по латеральному гипоталамусу (орексиновых нейронов, упоминаемых выше) МКГ-эргические клетки (МКГ-клетки/нейроны) несколько более гиперполяризованы и имеют более низкую спонтанную активность. Эти нейроны посылают проекции в обширные области ЦНС: кора полушарий, миндалина, таламус, бугорково-мамиллярные ядра, преоптическую область гипоталамуса, вентральное покрышечное пространство, околосредоводное серое вещество, голубое пятно, ротовое ядро моста, латеродорсальное и пендукулопонтинное покрышечные ядра, дорсальное ядро Шва и др.

Основной эффект МКГ заключается в пост- и пресинаптическом торможении, которое опосредовано связыванием МКГ с МКГ-рецепторами 1 и 2 типа, сопряженными с Gi, Gq, Go подтипами сигнальных белков. МКГ ослабляет амплитуду вызванных глутаматом возбуждающих токов, угнетает токи через потенциал зависимые кальциевые каналы L, N и P/Q типов. Кроме того 85% МКГ-эргических клеток гипоталамуса также являются ГАМК-эргическими.

Первоначально МКГ был описан как субстанция, циркулирующая в крови, вырабатываемая в гипофизе лосося и вызывающая агрегацию меланиновых гранул в меланофорах. Этот гормон необходим для процессов изменения цвета живого организма при мимикрии цвета окружающей среды. Изучение функций МКГ в ЦНС показало его важность в регуляции сна, эмоций, питания и энергетического гомеостаза. Так, МКГ увеличивает потребление пищи, снижает энергетические траты. Микроинъекции низких доз МКГ в ядро Шва вызывает депрессивные состояния, что связано с угнетением выделения серотонина. Наоборот, системное введение антагониста МКГ-рецептора 1 типа имеет антидепрессивный эффект.

С 2003 г. начались исследования значения МКГ в регуляции сна. Волокна МКГ-эргических нейронов и МКГ-рецепторы присутствуют в регионах, контролирующих сон (в частности, плотно иннервированы области, связанные с генерацией REM-сна) и бодрствование. МКГ-нейроны анатомически фактически перемешены с орексиновыми нейронами в латеральном гипоталамусе. Между этими типами клеток установлены взаимные синаптические контакты. На МКГ-нейронах имеются орексиновые рецепторы, стимуляция которых усиливает экспрессию мРНК МКГ и возбуждает МКГ-нейроны. С другой стороны, МКГ, действуя через МКГ-рецепторы 1 типа, угнетает залповое усиление активности орексиновых нейронов (но не их фоновую импульсацию). Интересно, что орексиновые и МКГ-нейроны по-разному отвечают на гомеостатические сигналы, такие как уровень глюкозы, и действие медиаторов бодрствования.

МКГ-клетки угнетаются под влиянием норадреналина, т.к. экспрессируют ингибиторные $\alpha 2$ -адренорецепторы. Наряду с норадреналином активность МКГ-нейронов понижается серотином, дофамином, ацетилхолином. Наоборот, их активность усиливают способствующие сну модуляторы, такие как каннабиноиды, через CB1 (cannabinoid receptors 1) рецепторы. Паттерн активности МКГ-эргических нейронов фактически противоположный таковому у орексиновых нейронов: МКГ-освобождающие нейроны молчат в течение бодрствования, залпы импульсации случаются во время NREM сна и достигают максимума в течение REM сна. В период REM-сна нейроны выдают дуплеты или группы потенциалов действия, и часто их активность коррелирует с подергиванием мышц. В течение бодрствования МКГ-нейроны ингибируются экстрагипоталамическими системами бодрствования. На протяжении NREM-сна МКГ-клетки подтормаживаются ГАМК-эргическими клетками преоптического региона (точнее ВЛПЯ). В ходе инициации REM сна глутаматэргические **REM-on нейроны сублатеродорсального ядра** стимулируют МКГ-эргические клетки.

Эффект МКГ-эргических клеток на сон может быть связан с угнетением ими орексиновых нейронов. Кроме того, МКГ подавляет нейроны ядер Шва, что также способствует засыпанию и развитию REM сна (вследствие снижения аминоэргического тонуса). Возможно, под влиянием МКГ-эргических нейронов облегчается включение генераторов признаков REM-сна.

МКГ играет интегративную роль в энергетическом метаболизме, способствуя поглощению пищи, снижению метаболизма и вызывая сон. С помощью этого нейропептида организм препятствует истощению и восстанавливает энергетические ресурсы. В связи с этим понятны такие эффекты МКГ, как снижение температуры, ЧСС и метаболизма. Они связаны с увеличением соотношения тонуса парасимпатической и симпатической нервных систем, а также со снижением продукции тиреоидных гормонов. Причем освобождение МКГ угнетается соматомоторной активностью, поэтому сильные физические нагрузки перед сном не благоприятствуют засыпанию и продолжительному сну. Длительное лишение сна ведет к угнетению продукции и секреции МКГ, в итоге возрастают энергетические траты, и снижается вес тела.

Во время лактации активность МКГ-эргических клеток повышается. МКГ начинает вырабатываться нейронами срединной преоптической области, критическом регионе для контроля репродуктивной функции и материнского поведения. Под влиянием МКГ при лактации появляется сонность и на ЭЭГ регистрируются синхронные ритмы, а также в период лактации наблюдается гиперсомния (в том, числе увеличивается REM-фаза). Предполагается, что послеродовой эмоциональный дистресс («хандра»), наблюдающийся в течение 3-5 дней после рождения, связан с усиленной активностью МКГ-эргических нейронов и увеличением доли REM-сна. Так, у пациентов с депрессией увеличен МКГ-эргический фон и увеличен REM-сон. При болезни Паркинсона уменьшается число МКГ-эргических нейронов, вероятно, поэтому

у данных пациентов наблюдается снижение доли REM-сна.

Переключение между фазами сна

Для объяснения переходов между состояниями бодрствования, медленного и быстрого сна была предложена модель реципрокных взаимоотношений между аминокергическими и холинэргическими нейронами. Согласно этой гипотезе в ретикулярной формации среднего мозга и моста локализованы две группы клеток: холинэргические REM-on клетки (включающие REM сон) и серотонин-норадреналинэргические REM-off клетки (соответственно выключающие REM-сон). В течение бодрствования активно работают REM-off нейроны, которые способствуют десинхронизации ЭЭГ и ингибируют холинэргические REM-on клетки. Во время NREM-сна REM-off клетки выключаются, в результате постепенно освобождаются от ингибирования REM-on нейроны, запускающие REM-сон. Активность холинэргических REM-on клеток педункулопонтинного и латеродорсального тегментального ядер (ПепТ и ЛДТ) связана с инициацией и поддержанием REM-сна, тогда как их выключение чревато завершением эпизода REM-сна и переходом в состояние NREM-сна или бодрствования. REM-off аминокергические клетки ядер шва и голубого пятна, подавляющие проявление признаков REM-сна, характеризуются высокой активностью в течение бодрствования, снижающейся на протяжении NREM-сна, и полностью замолкают в период REM-сна. Во время бодрствования возбуждающие системы мозга, в состав которых входят REM-off нейроны, демонстрируют высокую активность. При переходе к медленному сну возбуждающие системы, в том числе REM-off клетки, замолкают под влиянием тормозных влияний со стороны ГАМКэргических нейронов вентролатерального преоптического ядра (ВЛПЯ). Снижение активности REM-off нейронов, ослабляет тормозное влияние норадреналина и серотонина на REM-on нейроны, что приводит к увеличению их импульсации. Они секретируют ацетилхолин на глутаматэргические нейроны ретикулярной формации ствола (РФС) и периголубого пятна α (пГПа), которые возбуждают мезопонтийные холинэргические клетки. Так формируется положительная обратная связь между холин- и глутаматэргическими нейронами, которая приводит к резкому увеличению холинэргического тонуса и человек переходит в состояние REM-сна. Интенсивное освобождение ацетилхолина (в условиях низкого аминокергического фона) включает популяции нейронов, отвечающие за появление признаков REM-сна. Дальнейшее увеличение концентрации ацетилхолина действует на ингибиторные ауторецепторы холинэргических нейронов, в итоге активность этих клеток снижается (отрицательная обратная связь) и человек переходит в состояние медленного сна. При ослаблении активности ГАМКэргических нейронов ВЛПЯ под утро, ацетилхолин, выделяющийся в период REM-сна, способствует активации аминокергических

REM-off нейронов, в результате повышается концентрация норадреналина и серотонина, и человек просыпается. Здесь можно отметить, что норадреналин дополнительно стимулирует работу серотонинэргических нейронов ядер шва.

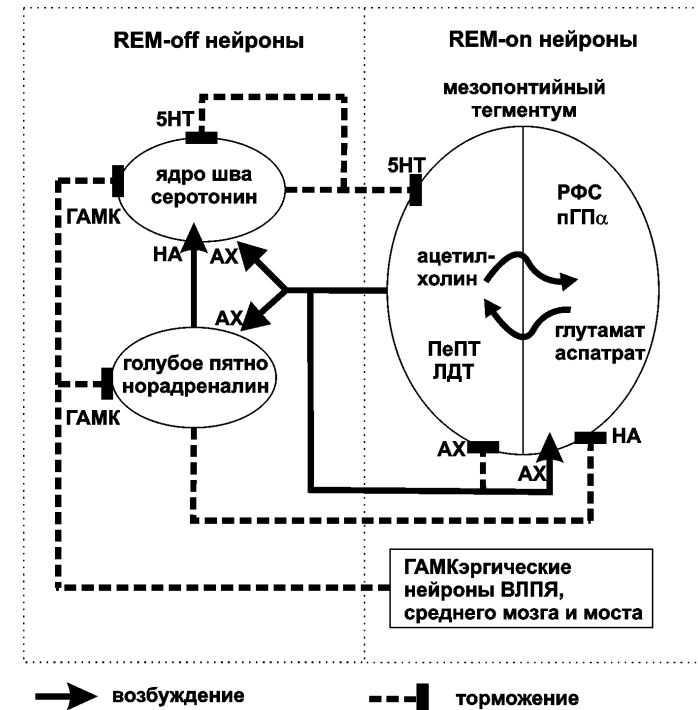


Рис. 6. Модель переключения фаз сна и бодрствования.
(пояснения в тексте).

Сон как фундаментальное свойство нейронных сетей

В течение последних лет накапливаются данные поддерживающие теорию о том, что сон - это локальный процесс, зависимый от интенсивности предшествующей работы нейрональных сетей в течение бодрствования. В западной литературе это обозначается как «use-dependent» - зависимый от употребления. В соответствии с этой гипотезой сон позиционируется как одно из важнейших свойств нейрональных сетей. Ряд клинических данных полученных при исследовании пациентов с парасомниями, например, страдающих снохождением, говорит о том, что сон может захватывать не весь мозг. С одной стороны эти люди бодрствуют (о чем свидетельствует их

способность к локомоции), а с другой - спят (поскольку не осведомлены о своих действиях). Кроме того после инсультов и других повреждений головного мозга (в том числе участков мозга, связанных со сном), нарушение сна со временем исчезает. Не смотря на миллионы случаев, не описано не одного факта полной потери сна после повреждения мозга. Это позволяет говорить о сне как о самоорганизующемся фундаментальном свойстве нейрональных ансамблей.

У людей медленный сон захватывает все участки коры больших полушарий неодновременно: сначала интенсивный дельта ритм появляется во фронтальных зонах, затем подключаются задние области. У кошек, в островках коры полушарий с сохраненным кровотоком, но изолированных от таламуса, через периоды в 10-20 мин на ЭЭГ наблюдаются дельта волны. В зрительной коре обезьян даже во время выполнения зрительного теста, у некоторых нейронов регистрируется паттерн активности характерный для периода дельта-сна - когда чередуются периоды гиперполяризации и залпы («burst») потенциалов действия (активности по типу «покой - пачка»). Именно подобный режим активности одновременно во многих нейронах и рождает дельта ритм ЭЭГ (см. выше). Другими словами, несмотря на бодрствование, в некоторых островках мозга на уровне отдельных нейрональных сетей наблюдаются процессы - маркеры медленного сна.

Функциональными единицами коры полушарий являются так называемые **кортикальные колонки**. Колонки могут пребывать в «соноподобном» («sleep-like») и активном («wake-like») состояниях и являются элементарными структурными единицами, способными к «самостоятельному» сну. Если возбуждать афферентный вход спящей колонки, то с ее поверхности будут регистрироваться высокоамплитудные вызванные потенциалы, тогда как бодрствующая колонка ответит на раздражение потенциалом малой амплитуды. Когда человек спит, большинство колонок тоже спят, а когда бодрствуют - то пребывают в состоянии бодрствования. При этом во время бодрствования некоторые колонки на время погружаются в «сон». Отдельные кортикальные колонки спят различное время: **чем больше времени колонки активны, тем больше вероятность перехода колонок в состояние сна**. Кроме того, амплитуда дельта-волн во время сна увеличивается в определенном регионе мозга после предшествующей соответствующей тренировки. Так, дельта волны более выражены в левой соматосенсорной коре в течение медленного сна после продолжительной дневной работы правой рукой.

Таким образом, сон контролируется не только специфическими мозговыми центрами, так называемыми «**основными часами**» («**master clock**») или «**первичными водителями**» («**primary drivers**») сна, но и отдельные нейронные ансамбли (**sleep state units**) могут самостоятельно входить в состояние «медленного» сна. В обычных условиях основные часы срабатывают первыми, запуская и поддерживая механизм сна, однако в виду важности сна для организма, каждая комната в здании мозга имеет свой выключатель.

Таким образом, во время глобального сна отдельные регионы коры полушарий спят с различной интенсивностью, и индивидуальные кортикальные колонки могут осциллировать между соноподобным состоянием и «бодрствованием». Хотя большинство мозговых колонок пребывает в том же состоянии, что и весь организм. Подобная синхронизация деятельности колонок может достигаться за счет электрических (сетевых) и гуморальных взаимодействий между колонками. Так, нейронные ансамбли скорее впадали в соно-подобное состояние, когда были соединены с колонками, которые пребывали в «спящем» состоянии. Причем чем больше синаптических контактов между колонками, тем сильнее взаимодействия между ними.

На роль веществ, выделение которых инициирует и поддерживает соноподобное состояние в нейрональных контурах, претендует широкий спектр субстанций, обозначаемых **сон-регулирующие субстанции (СРС)**. Так, аденозин, оксид азота (NO), простагландин D2, фактор некроза опухолей (ФНО), интерлейкин-1, рилизинг фактор гормона роста регулируют интенсивность и длительность медленного сна. Эти факторы работают во взаимосвязанных каскадах, формирующих **метаболизм медленного сна**, и продуцируются нейронами и/или клетками глии.

Некоторые СРС действуют на подкорковые сон-регулирующие контуры. Так, аденозин влияет на нейроны базального ядра переднего мозга, ускоряя засыпание. ФНО, ИЛ-1, рилизинг фактор гормона роста напрямую воздействуют на нейроны преоптической области, способствуя медленному сну. При этом ИЛ-1 усиливает вызванное ГАМК пресинаптическое ингибирование глутаматэргических нервных окончаний в гипоталамусе. ФНО и ИЛ-1 подавляют активность нейронов голубого пятна, а ИЛ-1 угнетает работу нейронов ядра Шва, что также способствует сну. СРС действуют также локально на нейрональные колонки коры полушарий и облегчают погружение последних в соноподобное состояние. Динамика мозгового метаболизма и кровообращения зависит от концентрации многих СРС. Так, аденозин, ФНО, ИЛ-1 и NO являются **вазодилататорами мозговых сосудов**.

Синтез ИЛ-1 и ФНО в нейронных ансамблях увеличивается в ответ на большую активность афферентных входов. Так, интенсивная двухчасовая стимуляция вибрисов крыс усиливает иммунореактивность к ИЛ-1 и ФНО в колонках, расположенных в кортикальных слоях II-IV соматосенсорной коры. Кроме того данная процедура увеличивает количество рецепторов кортикальных нейронов к гонадотропному рилизинг гормону. В культуре нейронов возбуждающий медиатор глутамат потенцирует образование ФНО. Аденозин и оксид азота продуцируются локально в ответ на активность в нейронных сетях, оба этих соединения вовлечены в регуляцию локальной интенсивности сна. При этом кофеин, являющийся антагонистом аденозиновых рецепторов и ингибитором NO-синтазы, уменьшает амплитуду и долю дельта-волн (см. ниже). Уровни ИЛ-1 и ФНО могут возрастать и при приступах эпилептического припадка.

Как известно нейрональная активность связана с освобождением

медиаторов и ко-медиаторов из пресинаптических нервных окончаний. Одним из главных ко-медиаторов в мозге является АТФ. Некоторое количество АТФ расщепляется в синаптической щели экто-АТФазами в до аденозина, который через A1 аденозиновые рецепторы активирует К-каналы, гиперполяризуя мембрану нейрона (в течение секунд). Помимо этого АТФ через ионотропные P_2X_7 рецепторы, опосредует секрецию глией новых порций АТФ, ФНО и ИЛ-1. В свою очередь ФНО взаимодействует с пре- и постсинаптическими нейронами и активирует в них фактор **NFκB** (ядерный фактор каппа В), который делает нервные клетки более чувствительными к аденозину (время - часы), повышая восприимчивость A1 аденозиновых рецепторов. Кроме того, NFκB усиливает экспрессию AMPA-рецепторов, увеличивая чувствительность постсинаптических клеток к глутамату. Однако данный эффект NFκB связан с изменением продукции РНК и имеет намного более медленное время развития (часы), по сравнению с изменением чувствительности к аденозину. Поэтому с помощью изменения экспрессии AMPA-рецепторов мозг «держит в памяти след прошлой активности» и после эпизода сна, данный участок коры будет работать в более активном режиме (эффект «up-scaling» - увеличения масштаба).

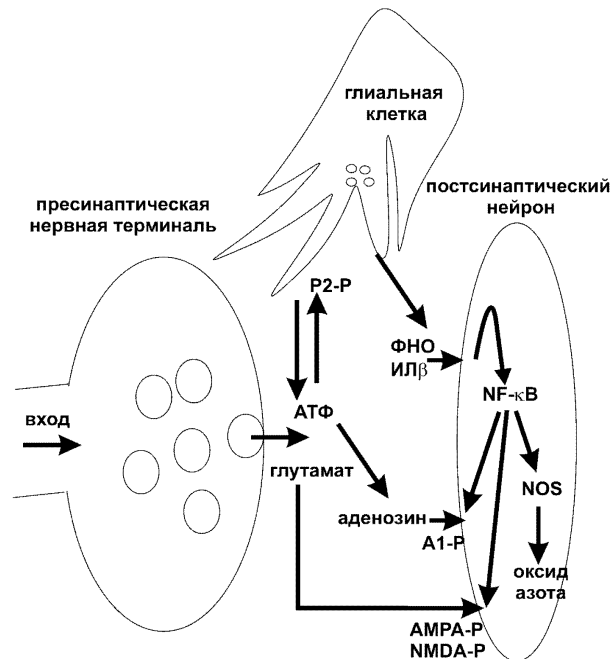


Рис. 7. Образование сон-регулирующих субстанций.
(пояснения в тексте)

Таким образом, интенсивная синаптическая передача ведет к накоплению аденозина, который вызывает гиперполяризацию нейронов (нейропередача ослабляется), в дальнейшем действие аденозина усиливается за счет увеличения чувствительности к нему. Когда уровень аденозина приходит в норму и синаптическая передача восстанавливается проявляется действие ФНО и ИЛ-1, связанное с усилением чувствительности к глутамату, в результате после эпизода гиперполяризации синаптическая передача начинает протекать усиленно.

Ряд исследований указывают на участие **NO** в регуляции цикла сон бодрствование. Мозговой уровень NO подвержен флуктуации, которая зависит от состояния человека, а системное введение ингибиторов NO-синтаз снижает выраженность сна, тогда как доноры NO (или предшественник NO - L-аргинин) усиливают сон (особенно NREM). Нокаут у мышей генов нейрональной или индуцибельной изоформ NO-синтазы ведет к уменьшению доли NREM-сна. Также ингибирование синтеза NO локально в холинэргических и норадреналинэргических нейронах ствола мозга снижает NREM сон. В течение депривации сна возрастающий уровень NO, продуцирующегося индуцибельной NO синтазой, усиливает освобождение аденозина в основании переднего мозга, увеличивая выраженность сна. Здесь следует отметить, что индуцибельная форма NO-синтазы обычно не присутствует в норме в мозге, но увеличение времени бодрствования запускает экспрессию этой изоформы фермента.

Циркадные ритмы и сон

Циркадные (циркадианные) ритмы - циклические колебания интенсивности различных биологических процессов, связанные со сменой дня и ночи. Несмотря на связь с внешними стимулами, циркадные ритмы имеют эндогенное происхождение, представляя, таким образом, «внутренние часы» организма. Для человека, как и для большинства организмов на Земле, ведущих дневной образ жизни, период активности и бодрствования соответствует светлому времени суток, период же покоя и сна - темному. Такое распределение активности и покоя в соответствие со временем суток у человека сложилось в процессе его эволюционного развития в условиях периодического чередования ночи и дня. Бодрствование и трудовая деятельность человека в дневное время привели к тому, что днем (примерно в 12 и 18 ч) уровень физиологических реакций его организма повышается. Самый низкий их уровень наблюдается ночью (примерно в 2-5 ч), причем не только во время сна, но и бодрствования.

Дьюк (Dijk) и Чейслер (Czeisler) подтвердили роль циркадных ритмоводителей в определении распределения во времени цикла сон-бодрствование и регулировании внутренней структуры сна. В их исследовании 8 людей длительное время находились в условиях лишенных внешних временных ритмозадавателей. При наблюдении за испытуемыми, ученые

обнаружили, что В отсутствие таких стимулов как свет, который позволяет человеку судить о времени суток, подопытные все равно ложились спать и пробуждались в обычное время; таким образом, период ритма сон-бодрствование не изменялся и в течение некоторого времени оставался равным 24 часам, правда через некоторое время он увеличился до 36 часов. Когда испытуемые вернулись к прежним нормальным условиям воздействия на них внешних маркеров хода времени, то 24 часовой цикл был восстановлен. Таким образом, у человека и у многих других животных есть внутренние часы, которые идут даже в отсутствии внешних сигналов.

Центральный эндогенный циркадный пейсмекер локализован в супрахиазматических ядрах (СХЯ) гипоталамуса, которые называют «master clock» - главными часами. Циркадный ритм, в соответствии с которым залпы нейрональной активности претерпевают 24-часовой цикл, организован тканеспецифичными структурами, распределенными по всему телу. Эти ткане-специфичные ритмы координируются мелатонином, секретирующимся в темное время, и СХЯ, имеющими вход от сетчатки (через ретино-гипоталамический тракт - РГТ), сигнализирующий об изменении освещенности в течение суток. Повреждение СХЯ устраняет циркадные ритмы многих видов поведения, включая сон. В частности, перерезка РГТ ведущего к СХЯ, вызывает у животных поведение, не регулируемое изменением освещенности. Большинство выходов из СХЯ направляются в субпаравентрикулярные зоны и дорсомедиальные ядра гипоталамуса (причем последние также плотно контролируются сигналами из субпаравентрикулярных зон), тогда как иннервация вентролатерального преоптического ядра и орексиновых нейронов слабая. Нарушение вентральных субпаравентрикулярных зон снижает влияние циркадных ритмов на сон на 90%, но имеет небольшой эффект на колебания температуры тела, тогда как воздействие на дорсальные субпаравентрикулярные регионы снижает на 75% зависимость температуры тела от циркадных ритмов, но практически не влияет на сон. То есть **субпаравентрикулярный регион** содержит две нейрональные субпопуляции, одна из которых **вентральная** - настраивает в соответствии с циркадным ритмом сон, а вторая - температуру тела. Субпаравентрикулярные регионы имеют множество мишеней и распространяют влияния СХЯ на биологические процессы. **Дорсомедиальное ядро гипоталамуса (ДМЯ)** также важный проводник циркадных сигналов к сон-регулирующим системам. Нарушение ДМЯ снижает более чем на 2/3 влияние циркадных ритмов на бодрствование, пищевое поведение, локомоторную активность, уровень кортикостероидов. Нейроны ДМЯ посылают ГАМК-эргические проекции к сон-ускоряющим нейронам вентролатерального преоптического ядра, а глутаматергические проекции и тиреотропин-освобождающий гормон аксоны к возбуждающим латеральным областям гипоталамуса (гипокретиновым-нейронам). Предположительно, информация из СХЯ и субпаравентрикулярных зон поступает в ДМЯ, которые играют ведущую роль в циркадианной регуляции сна. По мнению Сапера (*Clifford Saper*) ДМЯ также играет роль в

координации сна и пищевого поведения животного. Как известно, голодающие животные способны перестраивать свои биологические часы, чтобы увеличить шансы добыть пищу: мыши, которых кормят ночью, подстраиваются под такое расписание, среди ночи эти животные бодрят и готовы к кормлению. Возможно при голодании основные биологические часы (супрахиазматические ядра) «сбрасываются» и включаются «вторые» часы (дорсомедиальное ядро). Уже 16-часовое голодание позволяет «сбросить» и запустить заново биологические часы, поэтому голодание теоретически должно помочь при адаптации цикла сон-бодрствование к смене часовых поясов. Гипоталамические орексиновые нейроны контролируют изменение энергетического баланса и опосредуют адаптивное бодрствование при недостатке пищи. При снижении уровня глюкозы и лептина в крови у мышей усиливается бодрствование и поведение, направленное на поиск пищи (у мышей с удаленными орексиновыми нейронами этого не наблюдается).

В целом запутанная, со многими переклечениями, дорога соединяет СХЯ с системами, обеспечивающими бодрствование, и вентролатеральным преоптическим ядром, через субпаравентрикулярные регионы и ДМЯ. Разумное объяснение подобной сложности состоит в том, что это дает больше возможностей для адаптации (приспособления) поведенческих и физиологических циклов к сигналам внешней и внутренней среды. Ведь установление единообразных циклов отдых-активность и сон - бодрствование – многократно повышает вероятность развития внутригрупповых отношений (а далее социальных отношений).

Значение фоторецепторов сетчатки в регуляции цикла сон-бодрствование. В 1920-е гг. магистрант Гарвардского университета Клайд Килер (*Clyde E. Keeler*) обнаружил два удивительных факта, связанных с мышами, которых он разводил на своей мансарде. Во-первых, все потомство грызунов было полностью слепо. А во-вторых, их зрачки, несмотря на слепоту, все еще сужались в ответ на изменение освещенности в помещении, хотя и медленнее, чем у зрячих животных. Много лет спустя исследователи дополнили наблюдения Килера данными о том, что мыши, с нокаутом генов, ответственных за формирования сетчатки, реагировали на изменения освещенности сменой своих циркадных ритмов – «внутренних часов», которые регулируют гормональную активность, температуру тела и сон.

Освещенность – это один из самых мощных сигналов управляющих циркадными ритмами млекопитающих. Освещение в ночное время суток крыс (животные, ведущие ночной образ жизни) вызывает сон, помещение в темноту, наоборот, стимулирует бодрствование. Детекция света у млекопитающих происходит только с помощью сетчатки, где выделяют 3 типа фоторецепторных клеток: палочки и колбочки (классические фоторецепторы), и **внутренние фоточувствительные ганглионарные клетки** (вфГК, от англ. ipRGCs – «intrinsically photosensitive retinal ganglionar cells»). При этом если классические фоторецепторы опосредуют зрение, формирующее изображение, то вфГК играют ключевую роль в неформирующем изображении зрении.

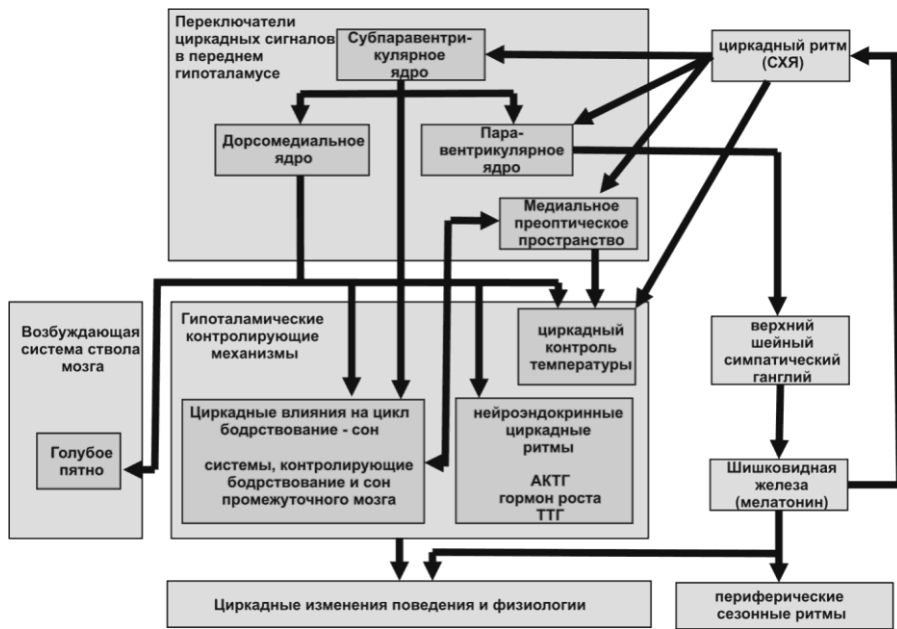


Рис. 8. Передача циркадной информации от супрахиазматических ядер к гипоталамическим системам. Гипоталамические системы регулируют центральные и периферические циркадные ритмы, включая цикл сон – бодрствование. Информация от супрахиазматических ядер (СХЯ) через мультисинаптические пути переднего гипоталамуса передается в регионы гипоталамуса, контролирующие нейроэндокринную систему, температуру тела, циклы сон-бодрствование и др. Кроме того СХЯ через ядра переднего гипоталамуса связаны с возбуждающими системами ствола мозга (голубое пятно). СХЯ опосредованно влияют на шишковидную железу (эпифиз): при этом сигналом стимулирующим выброс мелатонина железой, является освобождение норадреналина из нервных окончаний.

Так, у мышей с поврежденными колбочками и палочками свет, как и в норме, действует на циркадные ритмы, однако нарушение одновременно палочек, колбочек и вфГК вызывает сильное ослабление фотопериодических реакций: синтез мелатонина не подавляется светом, локомоторная активность и сон теряет зависимость от освещенности.

У млекопитающих (в том числе, человека) за фото-периодичность отвечает особый пигмент **меланопсин** (ген млекопитающих *Opn4m*), который экспрессируется в небольшой популяции (2%) ганглионарных клеток сетчатки, формирующих уже упоминаемый выше **ретино-гипоталамический тракт**. Эти клетки, представляющие собой вфГК, обладают непосредственной светочувствительностью и имеют максимум поглощения в диапазоне **470-480 нм**. Причем вфГК приобретают

функциональную активность раньше чем палочки и колбочки, то есть первая фоторецептивная система, развивающаяся у млекопитающих, представлена вфГК. Эти клетки также вовлечены в регуляцию **зрачкового рефлекса (ЗР)** на свет, поэтому у трансгенных мышей с нарушением развития палочек и колбочек данная рефлекторная реакция не нарушена.

Начинающийся от вфГК **ретино-гипоталамический тракт** иннервирует **вентролатеральное преоптическое ядро**, нейроны которого задействованы в инициации медленного сна (см. выше). Нарушение работы вфГК (за счет удаления гена меланопсина) ведет к утрате влияния света на сон, тогда как повреждение колбочек и палочек не влияет на чувствительность сна к освещенности. Кроме того, реципиентами сигналов от вфГК выступают **супрахиазматические ядра**, латеральные колленчатые тела, оливарные предкрышечные ядра, латеральный поводок, верхние холмики среднего мозга. При этом выделяют две популяции вфГК: в первую входят **M1-клетки**, имеющие маленькие размеры, отвечающие на свет сильной деполаризацией и направляющие аксоны преимущественно в оливарные предкрышечные ядра, контролирующие ЗР; вторую популяцию составляют **M2-клетки**, имеющие сложные, обширные дендритные грозди и посылающие свои проекции в основном в супрахиазматические ядра.

Воздействие электромагнитного излучения в диапазоне длин волн (470-480 нм) – синий свет, может повысить внимание, противодействуя синдрому смены часовых поясов или проблемам со сном, а также смягчить протекание сезонных аффективных расстройств – часто наблюдаемых в районах высоких широт и способных привести к тяжелой депрессии. Эффективность такой свето-терапии связана с тем, что синий свет оптимален для воздействия непосредственно на светочувствительные ганглионарные клетки, которые участвуют в настройке эндогенных циркадных пейсмекеров. Помимо этого существует проблема, что дети, ослепшие по причине патологии, затрагивающей ганглионарные клетки, например глаукома, сталкиваются с риском развития расстройств сна гораздо чаще, чем их сверстники, ослепшие по другим причинам. Таким образом, направленное воздействие на поддержание функциональной активности ганглионарных клеток может привести к появлению нового вида терапии.

Роль мелатонина в регуляции циркадных ритмов и сна. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамиин) был открыт около 60 лет назад американскими дерматологами Ароном Ленером (Aaron Lerner) и его коллегами как осветляющий кожу амфибий фактор, присутствующий в экстрактах шишковидной железы быка. Ленер назвал молекулу мелатонином, поскольку она индуцировала сокращение звездчатых меланофоров амфибий. Впоследствии мелатонин был обнаружен у многих организмов, включая бактерии, грибы, растения, простейших, беспозвоночных и позвоночных. Факт эволюционной консервативности мелатонина указывает на его важную физиологическую роль.

Мелатонин преимущественно образуется в **шишковидном теле** (пинеальная железа) позвоночных клетками – пинеалоцитами, и выделяется в

спинномозговую жидкость и циркуляторное русло. Внепинеальный мелатонин образуется в сетчатке фоторецепторными клетками, Гардеровой (*Harderian*) железой в желудке, костном мозге, тромбоцитах, коже и действует локально (ауто-и паракринно). Биосинтез мелатонина происходит из пищевой аминокислоты L-триптофана, при этом скорость синтеза зависит от активности двух ферментов – серотонин N-ацетилтрансферазы и в меньшей степени триптофан гидроксилазы, которая контролирует поставку серотонина – субстрата для серотонин N-ацетилтрансферазы. В шишковидной железе и сетчатке экспрессия и активность триптофан гидроксилазы повышается ночью и снижается днем. Освещение в течение ночи быстро подавляет ночную активность триптофан гидроксилазы. **Серотонин N-ацетилтрансфераза** рассматривается как ключевой регуляторный фермент, определяющий уровень мелатонина, поэтому обозначается как «фермент мелатонинового ритма». Активность этого фермента у млекопитающих контролируется упоминаемым выше СХЯ переднего гипоталамуса. На продукцию мелатонина влияют некоторые нутриенты (потребляемые с пищей факторы), такие как триптофан, фолиевая кислота, витамин B6.

Мелатонин является высоко липофильным гормоном, поэтому не накапливается в эпифизе, а свободно проникает через гематоэнцефалический барьер в плазму и ткани, где его концентрационный профиль отражает активность эпифиза. Более 90% циркулирующего в крови мелатонина деактивируется в печени.

Наиболее примечательная особенность работы мелатонин-продуцирующей системы в том, что синтез мелатонина **подавляется светом** и варьирует в течение дня. Не смотря на образ жизни животного (дневной, ночной, нечеткий паттерн активности) уровень мелатонина высокий в течение темной фазы. Шишковидное тело млекопитающих потеряло фоточувствительность в течение эволюции и информация об освещенности окружающей среды достигает железы через сложные мультисинаптические пути, от сетчатки через ретиногипоталамический тракт в СХЯ, далее через дорсомедиальное ядро гипоталамуса, нейроны верхних сегментов грудного отдела спинного мозга, верхний шейный ганглий, постганглионарные адренергические волокна. При этом **норадреналин** является основным регулятором продукции мелатонина. В темноте усиливается секреция норадреналина нейронами расположенными вблизи клеток шишковидного тела. Норадреналин через бета-1 и альфа-1 адренорецепторы пинеалоцитов, приводит к активации аденилатциклазы (повышая внутриклеточный уровень цАМФ) и увеличению концентрации ионов Са, соответственно. Высокий уровень цАМФ стимулирует протеинкиназу А, которая фосфорилирует серотонин N-ацетилтрансферазу, делая этот фермент каталитически активным и устойчивым к дефосфорилированию и протеолитической деградации. Протеинкиназа А так же активирует транскрипционный фактор CREB, в 100 раз увеличивая продукцию мРНК серотонин N-ацетилтрансферазы, что приводит к увеличению количества фермента в течение 2-3 часов. Освещение сопряжено со снижением уровня цАМФ, дефосфорилированием

серотонин N-ацетилтрансферазы, и снижением экспрессии этого фермента, и его усиленной деградацией в протеосомах.

Ночное увеличение концентрации мелатонина появляется у людей на 6-8 неделе жизни и принимает характерную для взрослых форму к 21-24 недели. Амплитуда пика концентрации мелатонина достигает максимального значения между 4 и 7 годами жизни. Затем концентрационный максимум мелатонина снижается в период полового созревания и поддерживается на стабильном уровне до 35-40 лет. Впоследствии ночная концентрация мелатонина снижается и к 70 годам не отличается от дневной. Секреция мелатонина существенно снижается в период менопаузы. Влияние светового цикла на ритм секреции мелатонина показано в наблюдении за слепыми. У большинства из них обнаружена ритмичная секреция гормона, но со свободно меняющимся периодом, отличающимся от суточного (25-часовой цикл по сравнению с 24-часовым суточным). То есть у человека ритм секреции мелатонина имеет вид циркадианной мелатониновой волны, «свободно бегущей» в отсутствие смены циклов свет-темнота. Сдвиг ритма секреции мелатонина происходит и при перелёте через часовые пояса.

Эффекты мелатонина реализуются как через рецепторы, так и рецептор независимо. Два класса мелатонининовых рецепторов, MT1 и MT2, принадлежат к супер-семейству G-белок связанных рецепторов и имеют высокую гомологию в аминокислотной последовательности. В ЦНС основным типом мелатонининовых рецепторов является MT1. Он присутствует в гипоталамусе, включая СХЯ, в коре полушарий, гиппокампе, мозжечке, сетчатке. MT2 экспрессируются в сетчатке, гиппокампе, СХЯ и мозжечке. Также мелатонининовые рецепторы детектируются в периферических тканях: надпочечники (MT1), артерии, сердце (MT1, MT2), легкие (MT1, MT2), печень (MT1, MT2), почки (MT1), тонкий кишечник (MT2), кожа (MT1, MT2), Т и В лимфоциты (MT1).

Наиболее изучена роль мелатонина в передаче информации о длине дня (фотопериоде) всему организму: чем больше протяженность ночи, тем длительнее период секреции мелатонина. У людей, как и у животных, продукция мелатонина сезоннозависима (летом меньше, чем зимой). По этой причине мелатонин участвует в формировании полового поведения, сезонных изменений волосяного покрова, регуляции пищевого поведения, веса тела и сна.

Мелатонин вовлечен в защиту клеток от свободных радикалов, поскольку он является мощным антиоксидантом и связывает свободные радикалы («scavenge» - «ловушка» для радикалов). Кроме того мелатонин стимулирует множество антиоксидантных ферментов (например, глутатион пероксидазу, глутатион редуктазу). Причем являясь амфифильной молекулой мелатонин способен диффундировать во все клеточные компартменты (ядро, цитоплазма, мембраны), и активировать антиоксидантную защиту. Интересно отметить, что мелатонин – единственный антиоксидант, уровень которого уменьшается после достижения среднего возраста, и данное снижение близко коррелирует с понижением общей антиоксидантной емкости человеческой

сыворотки. Мелатонин снижает электронное сопряжение в митохондриях, уменьшая генерацию свободных радикалов и активных форм кислорода. Резекция шишковидного тела усиливает нейродегенерацию, вызванную ишемией мозга. Также мелатонин уменьшает свободно радикальное окисление при катаракте, гипертиреозе, сепсисе и панкреатите.

Таким образом, усиленная продукция мелатонина в течение ночи способствует **восстановлению гомеостаза нейронов и периферических тканей**.

Цикл сон/бодрствование синхронизирован с 24-часовым циклом секреции мелатонина. Предполагается, что функция мелатонина состоит в сопряжении периода покоя и сна человека с темным временем суток. Вечернее увеличение концентрации мелатонина по времени совпадает с открытием сонных ворот. Первое наблюдение о способствующих сну свойствах мелатонина было получено почти 50 лет назад, когда Ленер после применения дозы мелатонина в 100 мг описал появление сонливости. Впоследствии было продемонстрировано перемещение времени начала сна вперед при приеме существенно более низких доз мелатонина (0.3-10 мг) во второй половине дня. Причем величина смещения зависит от дозы мелатонина. Это свойство весьма полезно для настройки цикла сон/бодрствование после перелета через несколько часовых поясов. Применение мелатонина в фармакологических дозах улучшает засыпание и качество сна у детей с нарушениями сна. С возрастом увеличивается вероятность возникновения нарушений сна, часть из которых может быть связана со снижением концентрации мелатонина. По мнению некоторых геронтологов, угнетение продукции мелатонина может являться сигналом для всех остальных систем организма о наступлении времени «старения». Эксперименты на лабораторных животных показали, что при удлинении светового дня они начинали быстрее стареть: снижалась доля сна, раньше начиналась менопауза, накапливались свободнорадикальные повреждения клеток, снижалась чувствительность к инсулину, развивались ожирение и рак. На 20% уменьшалась продолжительность жизни и у хомячков с искусственно нарушенным ритмом выработки мелатонина. В современном мире люди, вынужденные регулярно работать по ночам, а значит, испытывающие хронический дефицит мелатонина, имеют на 40-60% больший риск развития коронарной болезни сердца и метаболического синдрома – совокупности ожирения, гипертонии, диабета и атеросклероза – словом, все того, что снижает качество жизни и укорачивает её. Некоторые специалисты полагают, что именно излишняя освещенность, наряду с другими экологическими факторами, укорачивает жизнь жителям больших городов, и даже ввели специальный термин «световое загрязнение».

Молекулярные механизмы действия мелатонина в ЦНС плохо изучены. Мелатонин в концентрации, соответствующей ночному пику, ингибирует вход ионов кальция в нейроны (через Ca каналы L-типа) и формирование комплекса кальций – кальмодулин. Так же он специфично блокирует NDMA-рецепторы в стриатуме крысы. Мелатонин увеличивает концентрацию ГАМК

в мозге и потенцирует ингибиторный эффект ГАМК, усиливая аффинность ГАМК-рецепторов. В связи с этим активность ГАМК-А рецепторов в головном мозге управляется шишковидной железой и изменяется в соответствии с циркадным ритмом (концентрацией мелатонина): больше ночью и меньше днем. Также мелатонин уменьшает дофаминэргическую передачу в стриатуме, что ведет к уменьшению освобождения глутамата его нейронами.

Циркадные гены задают и модулируют циркадные ритмы. Эти гены изменяют свою экспрессию с периодом в 24 часа, задавая ритм экспрессии других генов. В итоге циркадные гены определяют динамику клеточных процессов, в том числе метаболизм клетки и нейрональную активность.

Циркадическая активность нейронов СХЯ во многом зависит от работы трех генов **Period1-3 (Per)**, двух генов **cryptochrome** (Cry1,2), и генов **Clock**, **Bmal1** («brain and muscle ARNT-like 1»). Продукты генов Clock и Bmal1 существуют в виде гетеродимера, являющегося ключевым компонентом транскрипционного фактора Clock:Bmal1, который связываясь с регуляторной последовательностью ДНК усиливает транскрипцию генов Per и Cry. мРНК генов Per и Cry перемещается в цитоплазму клетки, где транслируются в белки, которые формируют комплекс, модулирующий работу транскрипционного фактора Clock:Bmal1 в ядре клетки.

В начале дня транскрипция и трансляция генов Per и Cry в СХЯ усилена за счет действия гетеродимера Clock:Bmal1, накопленного в течение предшествующей ночи. Уровень комплексов Per и Cry повышается на протяжении дня и достигает пика в начале ночи. Комплекс протеинов, содержащий продукт гена Cry, в свою очередь угнетает вызванную Clock:Bmal1 экспрессию Per и Cry генов. Данная отрицательная обратная связь ведет к снижению концентрации Per и Cry, которая достигает минимума в течение ночи. Комплекс белков, включающий Per2 усиливает транскрипцию Bmal1 (положительная обратная связь). В итоге Bmal1 начинает накапливаться и достигает максимума в течение ночи для формирования новых гетеродимеров Clock:Bmal1. Как только ингибиторное влияние Cry снимается, повышенные количества комплекса Clock:Bmal1 начинают оказывать эффект, заново усиливая экспрессию генов Cry и Per. Комбинированное действие положительной и отрицательной обратных связей создает молекулярные сигналы, которые надежно повторяются точно во времени, формируя 24 часовой цикл в СХЯ. Эти сигналы запускают каскады внутриклеточных событий, включая изменение мембранного потенциала, определяя возбудимость и пейсмекерную активность нейронов.

Большинство из подобных генов проверено на предмет их влияния на сон. Дважды нокаутные мыши по генам *Cryptochrome 1* и *Cryptochrome 2* спят больше и имеют более протяженный период дельта активности ЭЭГ во время NREM-сна, однако после депривации сна отдача сна у этих животных практически не усилена. Другие мутации циркадных генов (*clock*, *arntl*, *neuronal Per-ARNT-Sim (PAS) domain protein 2*, *prokineticin 2*) вызывают аномальный ответ на депривацию сна.

Для функционирования циркадных часов требуются осцилляции уровней белка PER (транскрипционный фактор) и его фосфорилирования, а также периодические перемещения данного белка в ядро нейронов. Подобное поведение Per белка обеспечивает изменение экспрессии генов в зависимости от циркадных ритмов. У млекопитающих 3 гена Per, причем уровень экспрессии **Per2** в коре полушарий мышей (ведут ночной образ жизни) зависит от времени суток (высокий ночью) и состояния активности (высокий при бодрствовании). Индукция (запуск синтеза мРНК и белка) Per2 чувствительна к отношению НАД/НАДН, которое отражает мозговую активность (при истощении энергетических запасов отношение увеличивается). При нарушении функции гена Per2 у мышей нарушается цикл сон - бодрствование, укорачивается сон и страдает локомоторная ритмическая активность. Люди носители PER3 5/5 (через дробь указаны аллели гена на материнской и отцовской хромосоме), по сравнению с PER3 4/4, имеют более длительный медленноволновой сон и более высокую дельта активность. У них также выше альфа- и тета-ритмы на ЭЭГ в течение бодрствования, что указывает на возрастающее давление сна. Острая депривация сна сильнее нарушает когнитивные функции у PER3 5/5 индивидов, чем у PER3 4/4.

FASP («familial advanced sleep phase» – семейное перемещение вперед фазы сна) синдром, характеризуются тем, что люди проводят во сне нормальное количество времени, но ложатся спать раньше обычного на 4 часа (экстремально ранние жаворонки). Этот синдром связан с наследованием доминантных мутаций. У части индивидов обнаружена мутация в гене Per2, ведущая к одной замене серина на глицин. *In vitro*, подобное изменение влияет на способность киназы Iε фосфорилировать PER2. Подобная мутация мыши вызывает фенотип FASP. Мутация в человеческом гене киназы I дельта (CSNK1D) также вызывает FASP и снижает киназную активность *in vitro*. Это связано с тем, что фосфорилирование Per белков сильно влияет на их накопление в ядре и эндогенный циркадный период. Генетические исследования также предполагают связь Per3 гена и DSP («delayed sleep phase» - отсрочка фазы сна) синдрома, при котором люди крайне поздно ложатся спать (экстремальные совы).

Значение ионных каналов в регуляции сна

Исследования, проведенные на плодовых мушках, мышах и человеке, помогли идентифицировать множество генов, которые влияют на сон. Исследования последних десяти лет показали присутствие у мух фундаментальных черт сна млекопитающих. При этом мухи выступают идеальным объектом для генетических манипуляций, поскольку их геном несет меньше информации, чем у млекопитающих, и мутации ведут к более четким фенотипическим изменениям. Также генетические исследования соно-подобных состояний проводятся на рыбах и нематодах.

Недавно в геноме мух идентифицированы два гена, *Shaker* и *Sleepless*

(CG33472), мутации которых сильно сказываются на процессе сна. Ген *shaker* кодирует альфа субъединицу тетрамерного **калиевого канала**, который опосредует **быстро-инактивирующийся IA ток**. IA ток играет ведущую роль в контроле реполяризации мембраны и освобождении медиатора. Мухи, несущие мутации, сопровождающиеся потерей функции *Shaker*, спят только 2-4 часа каждый день (обычная длительность сна 8-10 часов), но их циркадные ритмы и гомеостатическая регуляция не повреждены. Обучение и память у этих мух нарушены, и продолжительность жизни снижена. *Hyperkinetic* – это ген, кодирующий регуляторную бета-субъединицу, взаимодействующую с поро-формирующими альфа-субъединицами. Его мутация вызывает укорочение сна, ухудшение памяти и обучения, снижение продолжительности жизни. У данных мутантов сон не так сильно уменьшен, как у *Shaker* мутантов, чего и следовало ожидать исходя из того, что у *hyperkinetic* мутантов IA ток только уменьшен, а не полностью отсутствует.

Sleepless мутанты мух спят только 2 часа, то есть на 85% меньше чем в норме (также у самых «тяжелых» *Shaker-null* мутантов, когда полностью нарушена экспрессия *Shaker* на обеих хромосомах). Этот ген кодирует закоренный в мембране с помощью гликозилфосфатидилинозитола, белок с неизвестной функцией и не имеющий гомологов у позвоночных. У мух *sleepless* снижается уровень экспрессии гена *Shaker*. Таким образом, по крайней мере, часть фенотипа *sleepless* связана с IA-током. Однако уникальной чертой *sleepless* является отсутствие изменений длительности сна после депривации сна.

Нейроны коры полушарий и таламуса млекопитающих в среднем более гиперполяризованы во сне, чем при бодрствовании. Мутации, подавляющие IA-токи, покушаются на ключевой клеточный механизм сна, увеличивая нейрональную возбудимость. Самый близкий гомолог *Shaker* у млекопитающих - ген альфа-субъединицы **калиевого канала Kv1-семейства**. Kv1 каналы активируются подпороговыми изменениями потенциала во многих нейронах и могут действовать как чрезвычайно разнообразные регуляторы возбудимости нейронов. Мыши с нарушенным геном Kv1.2 (Kcna2) спят меньше, но укорочение сна не такое сильное как у мух в случае мутации *Shaker*. Вероятно, это связано с наличием избытка генов (по крайней мере, 16), кодирующих альфа-субъединицы калиевых каналов млекопитающих. Поразительный фенотип наблюдается при двойном нокауте у мышей генов **Kv3.1** (KCNC1) и **Kv3.3** (KCNC3): эти грызуны спят примерно на 40% меньше, чем дикий тип мышей, и имеют короткие эпизоды сна, причем сильнее подавляется NREM сон. Кроме того у подобных животных не проявляется адекватный ответ на депривацию сна, они гиперактивны и имеют двигательную дисфункцию. Kv-3 тип ионных каналов преимущественно экспрессируется в кортикальных и таламических ГАМК-интернейронах, и включается в работу при повторной высокочастотной активности. В случае синдрома Морвана (*Morvan*) - редкого аутоиммунного заболевания с неврологическими симптомами, выраженность бессонницы коррелирует с

присутствием ауто-антител против потенциал-зависимых калиевых каналов.

Другой кандидат в гены сна, идентифицированный у мыши - Cav3.1 (Cacph1g) кодирует $\alpha 1G$ субъединицу **Т-типа кальциевых каналов**. Эти каналы имеют критическую роль в регуляции большинства нейрональных осцилляций, обнаруживающихся в таламических и кортикальных нейронах в течение NREM. При нарушении гена Cav3.1 наблюдается снижение NREM сна на 20% и более частые короткие пробуждения, дробящие сон.

Изменение сна с возрастом и последствия депривации сна

Большинство возрастных изменений сна проявляется уже в 30-35 лет и, вероятно, не связано с патологиями, а является внутренним процессом, входящим в структуру старения. Связанные с возрастом альтерации сна включают: перемещение времени сна на более раннее время, затруднение засыпания, уменьшение общего количества сна, снижение интенсивности медленноволнового сна, фрагментация сна, дневные приступы сонливости, относительное увеличение фазы дремоты, снижение отдачи сна (см. ниже) в ответ на депривацию сна. Подобные подвижки в структуре сна в первую очередь отражают адаптацию мозга к изменению биологических потребностей организма. С возрастом снижается амплитуда (выраженность) циркадных ритмов, что проявляется, например, в виде уменьшения колебаний центральной температуры тела и секреции мелатонина (см. выше). У пожилых людей снижается активность в супрахиазматических ядрах. В итоге циркадные влияния на сон-регулирующие структуры ослаблены и у человека увеличивается сонливость в течение дня. Кроме того, с возрастом в течение сна усиливается активация холинэргических нейронов ствола мозга и нарушается работа нейронов вентролатеральной преоптической области, способствующих засыпанию.

Лишение (депривация) сна является весьма сильным стрессовым воздействием. В течение нескольких дней сознание человека теряет ясность, он испытывает непреодолимое желание уснуть, периодически «проваливается» в пограничное состояние со спутанным сознанием. Если человек долго не выспался, то наблюдается феномен, получивший название «отдача» сна - то есть увеличение продолжительности последующего сна. Причем сначала удовлетворяется потребность в медленном сне (как в более важном для организма), а только потом в быстром.

Интересные результаты дали эксперименты, связанные с депривацией. Если не давать спать день (или лишать быстрого сна день - два), то у человека повышается общее эмоциональное состояние и снимается депрессия (однако эффект быстро проходит после удовлетворения потребности во сне). Отсутствие сна в течение недели ведет к нарушению сознания, неустойчивости настроения, психозам и нейроэндокринным нарушениям. Двух-трех недельная депривация сна чревата многими вегетативными расстройствами: у крыс наблюдается увеличение частоты сердечных

сокращений и потеря веса, несмотря на гиперфагию и снижение температуры тела. Месяц без сна обычно ведет к летальному исходу. Хотя некоторые животные (например, мигрирующие птицы, киты-мамы, нянчащие потомство) могут временно прекращать спать без видимых вредных последствий. Потребность дыхания у морских млекопитающих порождает потребность в постоянном бодрствовании: в итоге подобные животные спят попеременно левым и правым полушариями (одно-полушарный сон).

Стоит оговориться, что, строго говоря, полностью лишить медленного сна человека практически нельзя, так как его мозг начнет спать «заплатами» - медленные волны будут наблюдаться в отдельных регионах коры полушарий поочередно. В этом отношении многие люди могут привести в пример свои ощущения, когда они не выспались и из памяти начинают выпадать некоторые «очевидные события». Просто нейроны, хранящие «следы» определенного следа памяти, на некоторое время впали в «сонное» состояние.

Сон как энергосберегающий феномен

Сон - одна из неотъемлемых составляющих жизни организма, поэтому рассматривая вопрос о функциях сна необходимо понимать, что сон нужен не только для обеспечения полноценного бодрствования, но это так же отдельная стадия жизни.

Общая продолжительность сна зависит от размера тела животного: маленькие животные, для которых характерен высокий уровень обмена веществ, спят дольше крупных представителей живого мира. Днем человеческий организм подвергается стрессам, выполняет физическую и умственную работу, ему приходится адаптироваться к реалиям окружающей среды, при этом «напряжение» испытывают многие системы организма. Во сне снижаются энергетические затраты и происходит метаболическая настройка организма. Нарушение сна зачастую впоследствии приводят к метаболическим аномалиям.

Восстановление запасов энергии в мозге, которые истощаются во время бодрствования, возможно, является одной из функций сна. У человека мозг расходует до 30 % энергии, а в фазу медленного сна потребности мозга существенно снижаются. На связь уровня метаболизма и сна указывают эксперименты Аллана Речтшаффена (*Allan Rechtschaffen*) и коллег (1989) по депривации сна, особенно REM фазы сна, характерной только для гомойотермных животных. При этом наблюдается «калорийческая и термическая дисрегуляция», в результате чего животные теряют в весе (несмотря на поглощение большего количества пищи), проявляют поисковые реакции места с повышенной температурой. Здесь следует отметить, что люди могут успешно заниматься мыслительной деятельностью только при поддержании температуры мозга в узком диапазоне. В 1995 Бенингтон (*Benington*) и Хелле (*Heller*) предположили, что основными регуляторами сна,

связывающими его с метаболизмом, являются содержащийся в астроцитах **гликоген** и продукт гидролиза АТФ - **аденозин**. Снижение запасов гликогена при бодрствовании, вызывает увеличение секреции аденозина. Так, у кошек в основании мозга, коре, таламусе, преоптической области гипоталамуса уровень аденозина увеличен в течение бодрствования, и снижается в течение медленного и быстрого сна. Введение в полость мозговых желудочков аденозина способствует сну, а под влиянием неспецифического антагониста аденозиновых рецепторов, кофеина, давление сна ослабляется. Инъекции в кровотоки или спинномозговую жидкость агониста А1-аденозиновых рецепторов усиливает выраженность дельта-ритма ЭЭГ в ходе медленно-волнового сна, противоположный эффект вызывают антагонисты А1-рецепторов. Активация А1-рецепторов уменьшает нейрональную активность, стимулируя GIR-калиевые каналы (в холинэргических нейронах) и ингибируя активируемые гиперполяризацией катион селективные каналы (в нехолинэргических нейронах). Отдаленные последствия стимуляции А1-рецепторов связаны с запуском каскада фосфолипаза C - протеинкиназа C - трансляционный фактор NF-kB. Последний изменяет экспрессию генов в нейронах, в результате усиливается выраженность дельта ритма в период NREM-сна. Под влиянием селективного агониста А2а аденозиновых рецепторов, также усиливается REM и NREM сон. Нокаут гена А1 рецептора не влияет на продолжительность, структуру сна и не отменяет действие кофеина, тогда как при делеции гена А2а рецептора нарушается отдача медленного сна после лишения сна, и кофеин снижает свой эффект на сон.

Накопление аденозина во внеклеточной среде может происходить как в результате освобождения аденозина, так и гидролиза АТФ. При этом нарушение процессов экзоцитоза в астроцитах, ведущее к снижению освобождения АТФ, значительно уменьшает внеклеточную концентрацию аденозина в мозге. Вероятно, **астроциты**, при детекции низкоэнергетического состояния в ЦНС, начинают освобождать во внеклеточную среду большие количества АТФ, гидролизующуюся во внеклеточной среде до аденозина, увеличивающего «давление» сна и ведущего к появлению «сонных атак». Один астроцит посылает свои отростки к более чем **100000 синапсов**. Это открывает возможность для обширной координации синаптической передачи аденозином астроцитарного происхождения.

Нейроны базального ядра переднего мозга, выделяющие в качестве медиаторов ацетилхолин, ГАМК, различные пептиды, многими авторами рассматриваются как «**аденозиновые сенсоры**», отвечающие за аденозинэргическую модуляцию цикла сон/бодрствование. Причем в отличие от других регионов мозга в базальном ядре переднего мозга и коре полушарий, уровень аденозина возрастает не только в течение бодрствования, но и при депривации. Во время восстановления «долга» сна, концентрация аденозина в течение 5-6 часов сна снижается до уровня, регистрирующегося до начала 6 часовой депривации. Повреждение холинэргических нейронов в основании переднего мозга полностью предотвращает увеличение концентрации аденозина в течение депривации в этом регионе мозга. Это

указывает на то, что холинэргические нейроны являются главными источниками аденозина в этой области мозга. В норме увеличенный уровень аденозина в переднем мозге угнетает активность ацетилхолинэргических нейронов, участвующих не только в поддержании бодрствования, но и быстрой фазы сна. Следовательно, аденозин выделяющийся при участии холинэргических нейронов основания переднего мозга в ответ на лишение сна, потенцирует протекание **медленноволнового сна**. В связи с этим становится понятным, почему при продолжительном недосыпании сначала удовлетворяется потребность в NREM сне.

Таким образом, источники аденозина в обычных условиях и при лишении сна могут быть разными: продукция аденозина зависящая от астроцитов играет роль в течение бодрствования, а при лишении сна - в работу по образованию аденозина включаются холинэргические нейроны (вероятно, совместно с астроцитами). В обычных условиях, астроциты создают «аденозиновый фон», который модулирует цикл сон/бодрствование. Аденозин возбуждает активирующиеся во сне нейроны вентролатерального преоптического пространства и ингибирует нейроны (холинэргические и нехолинэргические) переднего основания мозга, латеродорсального покрышечного ядра, ретикулярной формации моста, работающие во время бодрствования и REM-сна.

Основные количества **гликогена** в мозге присутствуют в астроцитах. Синтезируется гликоген из глюкозы ферментом гликогенсинтазой, а освобождение глюкоза-1-фосфата из гликогена катализируется гликогенфосфорилазой. Дефосфорилирование этих ферментов способствует синтезу гликогена и удалению глюкозы из энергетического обмена клетки. Причем гликогенсинтаза и гликогенфосфорилаза удерживаются вблизи клеточных запасов гликогена каркасным белком **PTG** («protein targeting to glycogen» - белок нацеленный на гликоген).

Фосфорилирование гликогенсинтазы и - фосфорилазы способствует быстрой деградации гликогена (в течение минут). Запасы гликогена могут быстро истощаться в течение дня и пополняться во время сна. Достоверное снижение концентрации гликогена в мозге наблюдается уже через 2-5 мин после пробуждения, в то время как существенное пополнение мозговых запасов гликогена регистрируется через 5-11 мин сна. Кроме того, уровень гликогена в мозге колеблется в течение дня в обратной зависимости от мозговой активности. Инкубация первичной культуры кортикальных астроцитов с «медиаторами бодрствования» (вазоактивный интестинальный пептид, норадреналин), истощает запасы гликогена за несколько минут, тогда как восстановление уровня гликогена происходит в течение 2-х часов после завершения инкубации, а еще через 6 часов количество гликогена уже превышает исходный уровень. Возвращение к исходному уровню наблюдалось через 48 часов. Подобная динамика синтеза гликогена после воздействия медиаторов связана с изменением синтеза белка PTG: увеличение его производства запускается норадреналином и ВИП. *In vivo* количество мРНК PTG повышается в коре полушарий через 6 часов депривации сна, то

есть **продление бодрствования в дальнейшем способствует накоплению гликогена.**

Еще одна роль астроцитов в поддержании метаболизма нейронов описывается гипотезой **лактатного транспорта** из астроцитов по направлению к нейронам, предложенной Пеллерин (*Pellerin*) и Магистретти (*Magistretti*) в 1994г. Описание схемы представлено выше на рис. 10. В течение нейрональной активности астроциты захватывают глюкозу из крови прилежащих капилляров и метаболизируют ее до лактата. Впоследствии астроциты выделяют лактат, захватываемый нейронами и используемый в качестве энергетического источника для покрытия возросших затрат энергии при нейрональной активности. При лишении сна компоненты, ответственные за лактатный транспорт, подвергаются повышенной регуляции. После 6 часовой депривации сна уровень лактат дегидрогеназы 2В - белка, присутствующего в астроцитах и превращающего пируват в лактат, значительно увеличивается в коре больших полушарий. Более того, при продлении бодрствования усиливается экспрессия транспортера глюкозы 1 эпителиальных клеток гематоэнцефалического барьера и астроцитов в коре мозга, что облегчает доставку глюкозы в астроциты. То есть при увеличении длительности бодрствования возрастают энергетические потребности, которые удовлетворяются за счет активизации механизма лактатного шунта.

Одним из необходимых условий функционирования нервной системы является создание и сохранение правильной конфигурации белков. Это обеспечивается АТФ-зависимой системой **фолдинга** (укладки) белков, активно работающей на территории эндоплазматической сети (ЭПС). **Недостаточность АТФ** образующих систем может вызывать нарушение работы ЭПС (в англоязычной литературе обозначается термином «**стресс ЭПС**»), приводящему к неправильному сворачиванию или укладке («**misfolding**») белков. Один из механизмов клеточной защиты от «неправильных» белков состоит в активации процесса разборки протеинов («**unfolded protein response**» - «**ответная разборка белков**»), который запускается через регулятор **BiP** (также известный как «**Glucose regulated protein 78**»), по новой номенклатуре - белок теплового шока 5A / **HSP5A**) и три «преобразователя» (**PERK, IRE1, ATF6**). Эти протеины способствуют снижению затрат энергии АТФ на трансляцию (синтез) белков, ускоряют процессы разборки белков с ошибочной конформацией и увеличивают эффективность системы сворачивания белков, повышая экспрессию специфических шаперонов. BiP - это специфический шаперон ЭПС, который первым встречает рождающиеся пептиды, направляющиеся в ЭПС. BiP связывается с гидрофобными участками пептидов, предотвращая неправильную укладку. Если BiP обнаруживает белок с некорректной конформацией, то осуществляет ре-фолдинг протеина или сопровождает его в протеосомы цитозоля для деструкции (феномен ассоциированной с ЭПС деградации). Альтерации гомеостаза ЭПС (изменение уровня ионов Ca, редокс статуса, недостаток глюкозы и энергии, увеличение количества секреторных протеинов) нарушает фолдинг белков и ведет к накоплению

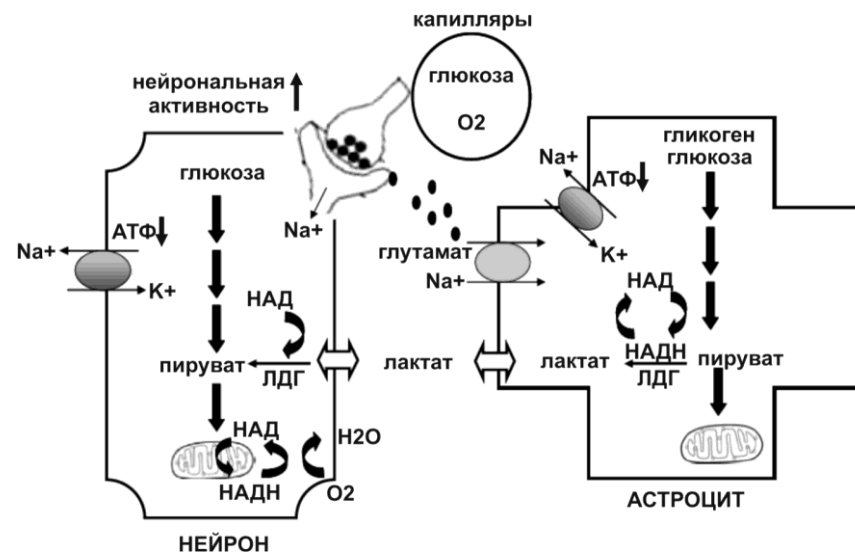


Рис. 10. Лактатный шунт.

Основные количества АТФ в нейронах образуется при метаболизме пирувата в митохондриях. При истощении запасов пирувата (не эффективность гликолиза), снижается образование АТФ и НАДН в митохондриях. Все это стимулирует захват нейронами лактата из внеклеточной среды, который лактатдегидрогеназой (ЛДГ) (в условиях высокой концентрации НАД) превращается в пируват. Главным продуцентом внеклеточного лактата являются астроциты, которые в ответ на повышенную нейрональную активность поглощают с помощью натрий-зависимого контранспортера молекулы глутамата из синаптической щели. То есть интенсификация синаптической передачи вызывает увеличение энергетических затрат у астроцитов, что стимулирует поглощение ими глюкозы из внеклеточной среды и производство пирувата. Пируват в астроцитах под влиянием ЛДГ (при этом также происходит образование НАД из НАДН) трансформируется в лактат, который выделяется во внеклеточную среду и захватывается активно работающими нейронами. Таким образом, продукция лактата астроцитами, происходящая в течение бодрствования, обеспечивает энергетические потребности нейронов. При этом истощаются глиальные запасы гликогена. Во время сна лактатный шунт закрывается, а глия поглощает глюкозу для регенерации внутриклеточных запасов гликогена.

несконформированных полипептидов и их агрегации, что токсично для клетки. В ответ на стресс в ЭПС BiP активирует PERK, IRE1, ATF6. В свою очередь PERK фосфорилирует фактор инициации трансляции eIF2α (преобразование кода мРНК в пептидный код), в результате предотвращается образование комплекса инициации трансляции eIF2α-ГТФ-тРНК^{Met} и ингибируется синтез полипептидов.

Острое кратковременное **лишение сна** усиливает образование мРНК BiP в коре полушарий и гипоталамусе крыс, мышей, в мозге мух и птиц. Также при лишении сна происходит активация PERK и фосфорилирование eIF2 α в коре полушарий мышей. Повышенный в результате 6 часовой депривации сна уровень белка BiP в мозге мух очень медленно (в течение 24 часов) возвращается к исходному уровню в случае предоставления возможности спокойно спать. Таким образом, при продлении периода бодрствования на 6 часов и более в нейронах наблюдается стресс ЭПС, который включает «ответную разборку белков». При этом полирибосомы дезагрегируют в отдельные рибосомы, в результате подавляется синтез белка. Данный механизм сохранения энергии и защиты от собственных нарушенных протеинов определяет **количество сна необходимого для восстановления состояния нейронов**.

Во сне синтез белка восстанавливается и усиливается. Ингибирование дефосфорилирования eIF2 α с помощью салубринала (*salubrinal*), ведущее к увеличению уровня фосфорилированных форм eIF2 α в кортикальных нейронах, значительно увеличивает медленный сон и усиливает дельта-ритм. Это можно рассматривать, как попытку мозга за счет продления медленного сна восстановить белковый синтез. «Ответная разборка белков», вызываемая лишением сна **ослабляется с возрастом**. У старых животных продление бодрствования не вызывает усиления экспрессии BiP, замедления синтеза белка, и деградация неправильных белков протекает слабо. Кроме того экспрессия BiP не увеличивается при хронической или длительной (неделя и более) депривации сна. Весьма вероятно, что подобное ослабление «ответной разборки белков» в ходе старения или при нарушении сна способствует накоплению протеинов с неправильной конформацией и появлению белковых бляшек, что способствует запуску апоптоза в нейронах. Так, долговременное лишение REM-сна (6-10 дней) приводит к увеличению количества нейронов, погибших в результате **апоптоза**, в некоторых регионах мозга (голубое пятно, латеродорсальная покрывка, медиальная преоптическая область).

Одной из реакций организма на превышение потребления энергии над ее продукцией и увеличение отношения АМФ/АТФ в клетке является активация **АМФ-зависимой киназы**. Данная протеинкиназа способствует сбережению АТФ, ингибируя процессы потребления энергии и усиливая синтез АТФ. Шести часовая депривация сна вызывает усиленную активацию АМФ-киназы в целом мозге, коре, основании переднего мозга. Это отражает формирующий энергетический дефицит в мозге при продлении бодрствования.

Окислительное фосфорилирование, происходящее в митохондриях, главный процесс, отвечающий за образование АТФ в эукариотических клетках. Во время спокойного бодрствования (или при депривации сна) увеличивается транскрипция компонентов дыхательной цепи в нервных терминалях с генома митохондрий, тогда как во время сна идет усиленное образование мРНК компонентов цепи, закодированных в ядре нейрона. В целом при бодрствовании активность ферментов митохондрий (например,

цитохром С оксидазы) выше, чем в период сна.

Усиленная метаболическая активность мозга при бодрствовании, сопровождающаяся повышенным потреблением кислорода, чревато высоким уровнем продукции **активных форм кислорода** (АФК). Во время сна, наоборот, усиливается активность антиоксидантных ферментных систем (супероксиддисмутаза, глутатион-S-трансфераза, глутатион пероксидаза, каталаза, метионин сульфоксид редуктаза, тиоредоксин редуктаза), а также увеличивается их количество, и концентрация АФК падает. Более того во сне в коре мозга повышается экспрессия транскрипционного фактора **NFe2**, участвующего в индукции генов, кодирующих антиоксидантные протеины и ферменты, производящие детоксикацию. При лишении сна уровень антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза) в гиппокампе и стволе мозга снижается. Предполагается, что накопление окисленных форм антиоксидантов во время бодрствования увеличивает выраженность сна. Инъекция внутрь желудочков мозга окисленного глутатиона или увеличение уровня АФК за счет ингибирования глутатионпероксидазы усиливает NREM- и REM-сон.

В качестве механизма, предотвращающего избыточную продукцию АФК при увеличении времени бодрствования, могут выступать **белки-разобщители**. Белки-разобщители («uncoupled protein», UCP) окислительного фосфорилирования, увеличивающие проницаемость внутренней митохондриальной мембраны для ионов водорода, функционируют в бурой жировой ткани, где катализируют адаптивный недрожательный термогенез, усиливая продукцию тепла. UCP (2, 4, 5) широко экспрессируется в мозге, вероятно, разогревая нейроны. Кратковременная депривация сна (8 часов) ведет к увеличению на 40-50% экспрессии UCP 2 и 5 в коре полушарий. Это в свою очередь, разобщая окислительное фосфорилирование, способно предотвратить повышенную продукцию АФК и увеличить **температуру нейронов** способствующих инициации медленного сна.

Эксперименты с мутантами по генам транскрипционных факторов, вовлеченных в регуляцию циркадных ритмов, выявили связь циркадных ритмов с метаболизмом. Транскрипционный фактор *clock* является ключевым компонентом циркадных часов в супрахиазматических ядрах. Мыши с мутацией *clock* имеют повышенный уровень активности (потребление пищи, метаболизм) в светлый период (обычно время покоя для мышей) и уменьшенный - в темное время (период активности ночных животных). В целом эти мутанты склонны к гиперфагии и ожирению. Другим транскрипционным фактором, вовлеченным в часовую механизм организма, но не экспрессирующимся в супрахиазматических ядрах, является *NPAS2*. Этот белок позиционируется как специфический энергетический сенсор, контролирующий циклы покой/активность (сон/бодрствование). Животные с нокаутом по гену *NPAS2* спят меньше, особенно сокращается NREM-сон, и более активны, однако потребляют меньше пищи и теряют вес.

Просыпание животного может стимулироваться свидетельствующими о голоде животного стимулами (снижении уровня глюкозы и лептина в крови

или увеличения грелина), которые «будят» гипокретиновые-нейроны. Однако «энергосберегающая» функция сна может не являться ведущей, а представлять «побочный продукт» сна. Так, после выхода из спячки (гибернации) у животных наблюдается отдача сна, как-будто после лишения сна. Кроме того, в быструю фазу сна потребление кислорода может существенно возрастать: особенно при повышенной температуре окружающей среды, поскольку в этот период температура тела «слабее» регулируется нервной системой.

Сон и гомеостаз

Тесно связанной с метаболической функцией сна является участие сна в поддержании гомеостаза организма. Возможно, одной из важных функций сна является **восстановление гомеостаза нейронов**.

Во сне существенно повышается экспрессия ферментов, участвующих в синтезе некоторых витальных сложных молекул (например, холестерина), усиливается синтез белков синаптических везикул. Это те компоненты нейронов, которые одними из первых повреждаются при интенсивной синаптической передаче, сопряженной с усилением процессов свободно-радикального окисления. Холестерин окисляется АФК, которые, как уже было сказано, интенсивно образуются во время бодрствования. Белки синаптических везикул вступают в прочные взаимодействия с цитозольными белками и компонентами пресинаптической мембраны в ходе процессов экзо- и эндоцитоза, поэтому велика вероятность их поломки. Кроме того во время сна усиливается транскрипция генов, вовлеченных в восстановление/усиление глутаматэргической передачи. Это является крайне необходимым, так как в период бодрствования интенсивное использование глутаматной нейротрансмиттерной передачи связано с проявлением феномена эксайтотоксичности. В соответствии с этим сценарием, продолжительное действие высоких концентраций глутамата вызывает перегрузку постсинаптических регионов ионами кальция, которые активируют фосфолипазы и протеазы, разрушающие постсинаптический аппарат.

Сон сопряжен с уменьшением освобождения моноаминов, рецепторы которых подвержены быстрой десенситизации. Поэтому во время сна восстанавливается чувствительность мозга к этим ключевым медиаторным системам, необходимым для восприятия действительности и реагирования на внешние стимулы.

В мозге взрослого человека имеются регионы (зубчатая извилина, гиппокамп, субвентрикулярные зоны боковых желудочков, участки неокортекса), участвующие в процессах формирования памяти и регуляции эмоциональных реакций, которые постоянно пополняются новыми нейронами. Новые нейроны мигрируют в определенные области (например, клетки, формирующиеся в субвентрикулярных зонах, впоследствии перемещаются в обонятельную луковицу), дифференцируются в ГАМК или

глутамат-эргические клетки и интегрируются в существующие нейронные сети. У молодых животных в зубчатой извилине каждый день образуется 4000-9000 нейронов, из которых 60% погибает в течение нескольких недель в стандартных условиях, но при обучении (новое окружение, двигательные навыки и т.п.) или подвергании животного стрессу, количество выживших увеличивается или уменьшается, соответственно. Кратковременные нарушения сна (один день) имеют маленький эффект на пролиферацию, но более длительное лишение сна (несколько дней) может иметь кумулятивный эффект, приводя к значительному снижению пролиферации, выживаемости и нейрогенеза в гиппокампе. Механизм этого феномена не понятен. Существуют предположения об увеличении уровня **глюкокортикоидов** (гормонов стресса), **про-воспалительных цитокинов** (интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей) при продолжительной депривации, которые могут ингибировать нейрогенез. Также нарушение сна вызывает снижение продукции **инсулино-подобного фактора роста-1** и **мозгового нейротрофического фактора** (brain derived neurotrophic factor, BDNF), нейропептидов, способствующих появлению молодых нейронов. Накапливаются экспериментальные данные, указывающие на специфическую роль быстрого сна в **пролиферации нейронов**, тогда как образование новых нервных клеток (**нейрогенез**) зависит от обоих видов сна.

Рациональным представляется строительство и / или приведение в порядок мозга (и организма в целом) во время сна. Когда ЦНС работает в автоматическом режиме, появляется возможность увеличить эффективность всех систем синхронно. Во сне в первую очередь восстанавливаются системы, активно функционирующие днем (репродуктивная, пищеварительная, выделительная). И чем глубже сон, тем эффективнее идет восстановление физиологических систем. Предполагается, что медленный сон контролирует гомеостаз кортикальных нейронов, тогда как в REM-фазу «профилактические мероприятия» в первую очередь проводятся в ряде подкорковых структур (например, в норадреналинэргической системе, стволовые и спинальные локомоторные центры, терморегуляторные сети, некоторые подкорковые сенсорные центры).

Сон и память

Сон играет существенную роль в координировании процессов формирования памяти. Даже исследования на червях, плодовой мушке и аквариумных рыбках выявили связь между памятью и сонноподобными состояниями.

Известно, что процессы, обеспечивающие внимание и кодирование обработки новой информации в мозге, имеют места в течение бодрствования, тогда как консолидация **или закрепление этой информации** протекает более эффективно во время сна. Консолидация представляет феномен, в ходе которого новая и первоначально неустойчивая память, закодированная при

бодрствовании, трансформируется в более стабильную форму и интегрируется с ранее сформированной долговременной памятью. По современным представлениям, **консолидация** в долговременную память происходит главным образом во сне. Многочисленные исследования подтверждают положительный эффект сна на декларативную (память доступная для сознательного оперирования) и процедурную (память навыков, формирующуюся в ходе практики) память в различных тестах. Причем во время дельта-сна, обрабатывается преимущественно декларативная (зависимая от гиппокампа) информация, тогда как REM-сон важен для недекларативных (процедурных и эмоциональных) аспектов памяти (гиппокамп независимых). Для запоминания важно правильное чередование медленного и быстрого сна, во время которого событие памяти «расщепляется» на составляющие и обрабатывается. Значительный эффект сна на процессы памяти наблюдается не только после 8-ми часового сна, но и после короткой дремоты (1-2 часа) и даже ультракороткого интервала сна (порядка 6 мин). Для запоминания декларативной информация 3-х часовой интервал между обучением и сном является более эффективным, чем 10-ти часовой. Кроме того во время сна часть имплицитной (неявной) памяти может приобретать эксплицитный (явный) характер: доселе скрытые закономерности становятся явными (случается инсайд - озарение).

Для дальнейшего рассмотрения роли сна в процессах формирования памяти, нужно сказать о том, что в основе памяти лежит явление реверберации активности в специфических нейронных контурах, сопровождающееся феноменами синаптической пластичности. Процесс консолидации имеет место после кодирования первоначальной информации в нейрональных сетях и в первую очередь связан с **реактивацией** (повторной активацией) соответствующих нейронных контуров, которые ранее были вовлечены в кодирование событий. Можно говорить о том, что в процессе консолидации памяти решается дилемма «стабильности-пластичности», суть которой состоит в разрешении проблемы: как мозг может запоминать новую информацию (пластичность) без потери старых знаний (стабильность).

По современным представлениям существует два типа депо памяти: первое (**депо кратковременной памяти**) позволяет обучаться с высокой скоростью и служит в роли промежуточного буфера, удерживающего информацию временно (для декларативной памяти – **гиппокамп**, функционирующий как 3-х нейронная ловушка для информации – возбуждение здесь ревербирует / циркулирует по замкнутому контуру); другое хранилище, задействовано в медленном обучении, и выступает как **депо долговременной памяти** (для декларативной памяти - префронтальная кора и другие ассоциативные поля коры, нейроны которых образуют более сложные сети, но при этом за 5-7 синапсов можно добраться из одной ее точки в другую). Вначале события параллельно кодируются в обоих депо, но в первом («кратковременном») хранилище образуются более «четкие» следы памяти. В период консолидации следы памяти в быстром депо повторно реактивируются, что ведет к реактивации соответствующих клеток в

долговременном депо, где информация реорганизуется/распределяется (**«системная консолидация»**). При этом в долговременном депо активируются не только клетки, связанные с новой информацией, но и нейронные сети, хранящие старую информацию, ассоциированную с новой. Это необходимо для «адаптации» новой памяти к предсуществующей и вычленения из нее инвариантных повторяющихся свойств. Впоследствии в нейронных сетях долговременного депо происходит **«синаптическая консолидация»** - изменение «качества» отдельных синапсов, появление (исчезновение) синаптических контактов и т. д. По прошествии процесса консолидации, кратковременное депо «избавляется» от уже «переданной» на длительное хранение информации. Таким образом, временное хранилище памяти выступает в роли **внутреннего тренажера** депо долговременной памяти. Феномены реактивации и перераспределения памяти не могут происходить в момент кодирования информации в нейрональных сетях (т.е. в ходе обучения), а протекают во время сна, когда кодирование отсутствует.

Пространственно-временной рисунок активности нейронов, который регистрируется в гиппокампе в течение исследования нового окружения или выполнения пространственных тестов, повторяется в том же порядке во время последующего периода сна. Этот феномен получил название **реактивацией следа памяти**. Реактивация происходит преимущественно в фазу дельта сна (она редко наблюдается в ходе REM сна), а также менее интенсивно в течение первых часов после обучения при бодрствовании. У спящего животного реактивация затрагивает большое количество нейронов (15% нейронов гиппокампа), и протекает в точно таком же порядке (хотя обычно в ускоренном «режиме»), что и во время приобретения опыта. При бодрствовании в реактивацию включается меньшее число нейронов, чем в ходе сна (примерно 1% нейронов гиппокампа), и она носит скоротечный (непродолжительный) и «прерывный» характер по сравнению с активацией нейронов в период переживания события. Реактивация регистрируется не только в **гиппокампе**, но и в **таламусе, стриатуме и неокортексе**, что было продемонстрировано и в исследованиях на человеке. Реактивация в гиппокампальных сетях становится возможной только в условиях **низкого холинэргического тонуса**, характерного для медленного сна. Поскольку при бодрствовании и быстром сне ацетилхолин усиливает тоническое ингибирование нейронов CA3 и CA1 областей гиппокампа. Усиление действия ацетилхолина во время медленного сна, блокирует зависимость от сна консолидацию гиппокамп-зависимой памяти на словосочетания. Наоборот, ингибирование холинэргического тонуса улучшает консолидацию, однако нарушает кодирование новой информации в течение бодрствования. Таким образом, **ацетилхолин** выступает вроде **молекулы-переключателя** мозговой активности - **кодирование/консолидация**. Интересно то, что подобно ацетилхолину, гормон стресса **кортизол** в минимальных количествах во время медленного сна способствует реактивации нейронов гиппокампа, тогда как искусственное повышение кортизола в фазу медленного сна блокирует консолидацию декларативной памяти. В условиях низкой концентрации

кортизола в гиппокампе набирает скорость процесс деления нервных клеток, в итоге за ночь образуется от 500 до 1000 новых нейронов.

Первое свидетельство связи процесса реактивации во время дельта-сна с феноменом консолидации памяти было получено в ходе исследований обучения распознавания расположения в пространстве источников запахов. Причем повторное воздействие тех или иных одорантов во время медленного сна (в этот период сохраняется обонятельная чувствительность) усиливало запоминание и вызывало сильную активацию гиппокампальных нейронов, аналогичную той, которая наблюдалась при обучении во время бодрствования. Это свидетельствует о частичной чувствительности гиппокампальных нейронов к сенсорным входам (даже во время NREM-сна), которые могут реактивировать память. Предполагается, что реактивация стимулирует перераспределение (перенос) гиппокампальной памяти в участки хранения неокортекса.

Медленные осцилляции общей электрической активности в неокортексе, таламокортикальные веретена и гиппокампальная «рябь», регистрируемые во время медленного сна, связаны с консолидацией. Синхронные медленные осцилляции мембранного потенциала, вызывающие чередующиеся эпизоды снижения и повышения активности нейронов (дельта ритм), обеспечивают временные отрезки («**кадры**») для диалога между неокортексом и субкортикальными структурами, что необходимо для распределения памяти в долговременном депо. Амплитуда и крутизна медленных осцилляций увеличивается, если перед сном происходило обучение. Эти изменения происходят локально в участках коры полушарий, вовлеченных в кодирование информации. Усиление медленных колебаний ЭЭГ с помощью **транскраниальной электрической стимуляции** (с частотой 0.75 Гц) улучшает процесс консолидации памяти зависимой от гиппокампа. С возрастом и при нейродегенеративных заболеваниях происходит уменьшение амплитуды медленных волн, что сопровождается ухудшением памяти.

Таламо-кортикальные веретена подготавливают нейрональные сети для долговременного хранения памяти о событиях. Они позиционируются как ритм, **маркирующий нейронные сети**, которые следует задействовать для долговременного хранения памяти. Синхронная spindle-активность наблюдается преимущественно в синапсах, которые были «усилены» во время кодирования информации. Исследования, выполненные на людях, показали увеличение количества веретен в ходе медленного сна после тренировки моторных и декларативных навыков. Если для запоминания предлагались сложные словосочетания, «spindle»-активность (количество сонных веретен) увеличивалась в префронтальной коре, если пространственная или двигательная задача – то в височной или моторной коре, соответственно.

Гиппокампальная «рябь» отражает реактивацию нейрональных ансамблей гиппокампа, которые были активны в предшествующий период бодрствования. В ходе «ряби» отдельные маленькие популяции пирамидных клеток гиппокампа попеременно генерируют потенциалы действия с высокой частотой. Число и длительность эпизодов ряби увеличивается после

предшествующего обучения. Селективное нарушение «ряби» посредством электрической стимуляции в период после обучения нарушает формирование долговременной памяти.

Spindle-активность и «рябь» усиливаются в процессе восходящей фазы (up-state) медленной осцилляции и подавляются в ходе ее нисходящей фазы (down-state). Медленные осцилляции неокортекса контролируют (повышают и понижают, **синхронизируют**) активность многих регионов мозга, вовлеченных в консолидацию памяти. Например, во время медленного сна медленные осцилляции во фронтальной коре вызывают залповую активность норадреналиnergических нейронов **голубого пятна**, которая перемежается с интервалами «молчания». В итоге из нервных окончаний нейронов голубого пятна на кортикальные нейроны периодические выбрасываются порции **норадреналина**, что необходимо для стабилизации укрепившихся в течение бодрствования синаптических связей. Блокирование действия норадреналина во время дельта сна нарушает консолидацию памяти.

Вероятно, рябь обеспечивает механизм передачи информации **из гиппокампа** в неокортекс, точнее, в **медialьные участки префронтальной коры**, где происходит реактивация корковых нейронов долговременного депо. При этом рябь подает данные в кору избирательно в возбуждающую фазу spindle-цикла, отвечающего за **перераспределение информации через таламус по регионам коры полушарий**. Таким образом, медленные осцилляции запускают рябь и веретена, которые переносят информацию в определенные участки неокортекса. При этом данные достигают коры в периоды обширной **деполяризации** кортикальных нейронов (up-state фазу дельта волны), когда создаются благоприятные **условия** для индукции стойких синаптических изменений («**захвата**» **информации**). Дельта волны являются своего рода «**окнами**» (временными кадрами – «timeframe»), для общения между неокортексом и гиппокампом. В фазу up-state они стимулируют появление «ряби» и веретен, а те в свою очередь стимулируют и синхронизируют активность клеток определенных участков неокортекса в ходе генерации дельта-волн, что возможно готовит эти регионы для пластических процессов, происходящих в REM-фазу (см. ниже).

Тета-ритм (4-8 Гц), возникающий во время REM-сна, также регистрируется в гиппокампе во время бодрствования при кодировании информации. Предположительно, во время REM-сна в гиппокампе с помощью тета-ритма **проигрываются** «записанные» события и происходит их **сортировка**: нейроны «места», кодирующие **знакомые** события реактивируются преимущественно в течение **впадин** тета-волн, тогда как клетки, кодирующие **новые** «пространства», выдают залп активности в момент **пиков** тета-волн. Таким образом, в ходе впадин тета-волн нейрональные сети, содержащие следы памяти о знакомых событиях, **депотенцируются** (посредством индукции долговременной депрессии), но **потенцируются** нейронные контуры, отвечающие за хранение информации о новых событиях. Тета-активность в неокортексе у людей усиливается во время REM сна после предшествующего заучивания словосочетаний.

Консолидация **эмоциональной** памяти избирательно коррелирует с интенсивностью тета-волн в **правой префронтальной коре**. Тренировка крыс за три-четыре часа до сна ведет к увеличению количества РГО-волн в REM-фазу, причем, чем сильнее этот эффект, тем лучше последующее запоминание.

Во время REM сна **когерентность** (согласованность) ЭЭГ активности между лимбико-гиппокампальными и таламо-кортикальными нейронными контурами значительно **меньше**, чем во время медленного сна и бодрствования. Во время REM-сна системы памяти – временное (гиппокамп) и долговременное (неокортекс) депо – **«расцепляются»**, что вероятно необходимо для эффективного протекания локальных процессов **синаптической консолидации** отдельно в каждой из систем.

Процесс консолидации связан с укреплением памяти на синаптическом уровне. **Долговременная потенцияция** (LTP – long-term potentiation) является ключевым механизмом синаптической консолидации. Данный феномен заключается в том, что относительно кратковременная (десятки мс) высокочастотная (100 Гц) стимуляция возбуждающего моносинаптического входа, приводящая к обильному освобождению возбуждающего медиатора (например, глутамата), вызывает длительное увеличение силы синапса в виде возросшего ответа постсинаптического нейрона на одиночное раздражение тех же волокон. В основе возникновения феномена лежат как пресинаптические, связанные с облегчением секреции медиатора, так и постсинаптические, опосредуемые увеличением чувствительности рецепторов, механизмы. В LTP выделяют две ключевые фазы – **индукции** и **поддержания** (сохранения). В случае глутаматэргического синапса индукция LTP происходит под действием высоких концентраций глутамата в синаптической щели, которые активируют AMPA и NMDA рецепторы, в результате чего сильно повышается внутриклеточный уровень **Ca**, стимулирующий различные сигнальные молекулы (например, кальций-кальмодулин-зависимую протеинкиназу II, NO-синтазу). Для поддержания LTP требуется изменение **экспрессии генов** и увеличение **синтеза** определенных **белков** (например, GluR1 субъединицы глутаматного AMPA рецептора). Исследования зрительной коры кошек и человека показали – процессы пластичности во сне зависят от активации глутаматных NMDA и AMPA рецепторов и ассоциированы с цАМФ-зависимой протеинкиназой A. Блокирование NMDA рецепторов кетаминном во время сна существенно ухудшает запоминание. Пропорционально времени сна усиливается фосфорилирование AMPA рецепторов (по 831 остатку серина), кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (по 286 остатку тирозина), циклин-зависимой киназы β (по 9 остатку серина) – все эти события увеличивают эффективность синаптической передачи. Также во сне в мозге возрастает синтез нейротрофических факторов, способствующий поддержанию LTP.

Пока не совсем ясно, или гиппокампальная реактивация во время сна вызывает новые эпизоды LTP (в регионах долговременного депо, не вовлеченных в первоначальное кодирование) или реактивация просто

усиливает (поддерживает) LTP, которая была индуцирована в ходе кодирования информации в коре полушарий. Наиболее вероятным представляется сосуществование обоих вариантов.

Медленные осцилляции преимущественно вызывают **долговременную депрессию** (long-term depression, LTD) кортикальной синаптической передачи. LTD – была впервые показана в синапсах между коллатеральными Шаффера и пирамидными клетками поля CA1 гиппокампа. Так, низкочастотная стимуляция Шафферовских коллатералей в гиппокампе (~ 1 Гц) вызывает снижение ВПСП в синапсах CA3-CA1, которое может продолжаться, по крайней мере, один час. Долговременная депрессия была позже продемонстрирована и в других областях мозга, таких как поле CA3 гиппокампа, зубчатая фасция, различные области новой коры и мозжечка. LTD является результатом снижения, как освобождения медиатора, так и восприимчивости к нему постсинаптической мембраны. Показано, что долговременная депрессия возникает при «слабой» активации NMDA-рецепторов, в результате уровень кальция увеличивается незначительно и стимулируются ферменты **протенинфосфатазы** (кальциневрин, PP1). Медленные осцилляции, связанные с активацией **T-типа Са-каналов** (опосредуют поступление небольших порций ионов Са) и поэтому способствуют протеканию LTD, чем LTP. Глобально (из расчета на весь мозг) **медленный сон** подавляет молекулярные сигналы, которые опосредуют LTP, но **усиливает** сигнализацию, сопряженную с LTD. Показано, что в период сна экспрессия маркеров LTP в целом снижена. То есть, грубо говоря, во сне **затирается повседневная** («обыденная») информация.

Однако в специфичных регионах (например, которые накануне сна были задействованы в кодировании новых «образов») во время сна наблюдается индукция LTP и усиливается продукция характерных для LTP молекул (**гипотеза активной консолидации**). Таламокортикальные веретена и гиппокампальная рябь, сопряженные с up-state фазой медленной осцилляции поддерживают LTP в отдельных регионах мозга, **дополнительно стимулируя вход ионов Са**, в итоге активируются кальций-зависимые протеинкиназы и другие сигнальные ферменты (аденилатциклаза, NO-синтаза). Также в гиппокампе LTP может индуцироваться в течение NREM сна и менее надежно в период REM сна. Инициация (и последующее поддержание) LTP в гиппокампе или неокортексе во время дельта-сна происходит в период восходящей фазы (up-states) дельта-волн, веретен и «ряби». Стимуляция срезов мозга, которая имитирует нейрональную активность в течение дельта-сна индуцирует LTP в моменты восходящей фазы (up-state), а LTD – на протяжении нисходящей фазы (down-state). Повторяющиеся разряды потенциалов действия во время веретен могут самостоятельно запускать LTP. У людей, сон усиливает LTP, которая была индуцирована в неокортексе с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (стимуляция осуществляется с помощью электродов, накладываемых на поверхность головы) перед сном.

Предполагается, что во время быстрого сна происходят процессы

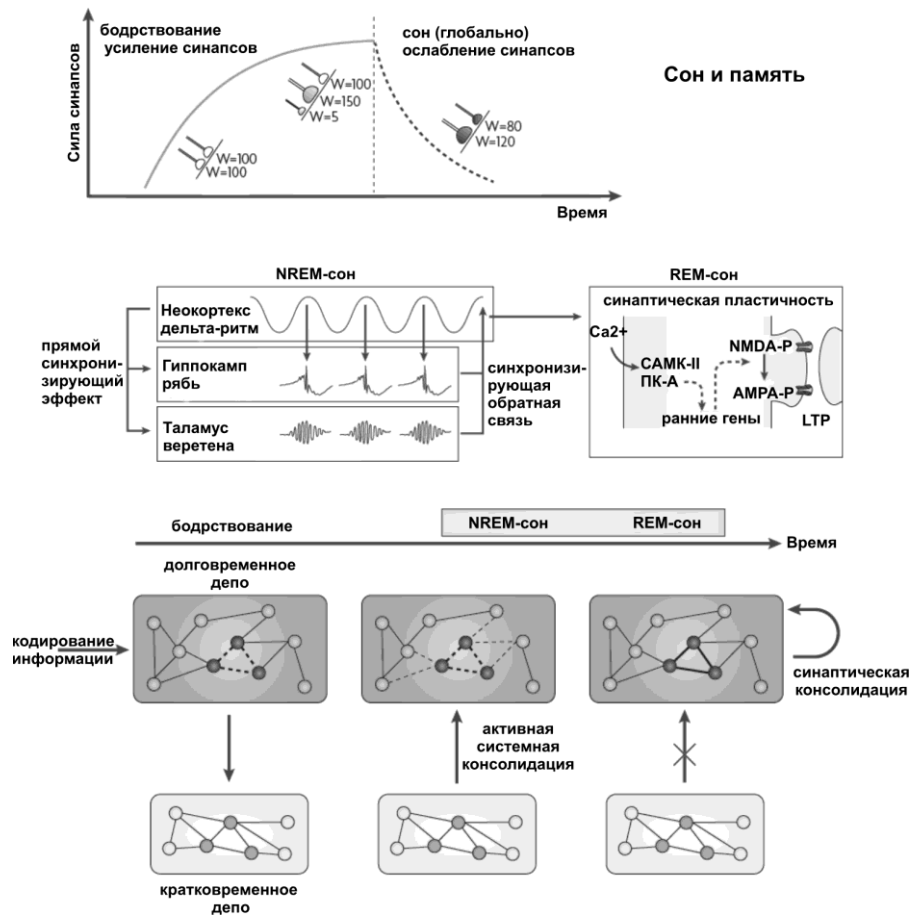


Рис. 10. Память и сон.

Во время бодрствования происходит кодирование информации и наблюдается потенцияция (феномен долговременной синаптической потенциации) и образования новых синапсов, приводящие к увеличению эффективности синаптической передачи (сила синапсов). Маленькие нервные окончания представляют собой новые синапсы и незакрашенные нервные окончания – не активные (не используемые) синаптические контакты. В течении дельта-сна медленные осцилляции стимулируют повторные эпизоды реактивации следов памяти в гиппокампе, где это проявляется в виде возникновения «ряби». Кроме того дельта ритм запускает активность в таламусе, регистрируемую в форме сонных веретен. Рябь отвечает за перенос информации из кратковременного депо (гиппокампа) в кору полушарий (долговременное депо): гиппокамп в данном случае выступает в роли тренажера для коры полушарий, где под воздействием ряби реактивируются

корковые нероны, содержащие пока нечеткие следы памяти. Пребывание ряби из гиппокампа в кору совпадает по времени с приходом в кору веретен из таламуса, что готовит определенные синаптические контакты для последующих пластических изменений. Таламические веретена выступают «маркерами» нейрональных корковых ансамблей, в которые надо прочно закодировать информацию. В фазу быстрого сна в подготовленных синапсах, обнаруживается повышенный вход кальция, который активирует кальций кальмодулин зависимую протеинкиназу II и способствует активации протеинкиназы A. Под влиянием данных протеинкиназ запускаются цепочки событий, ведущие к увеличению чувствительности постсинаптической мембраны к глутамату (индукция LTP) и к усиленной экспрессии ранних генов, вовлеченных в синаптическую пластичность. Экспрессия ранних генов необходима для долговременного увеличения эффективности синаптической передачи, за счет усиленного синтеза строительного материала для синапсов, в том числе глутаматных рецепторов (поддержание LTP во времени).

На протяжении бодрствования событие кодируется как в долговременное депо («слабее»), так и кратковременное депо («прочнее»). В ходе NREM-сна происходит реактивация нейронов кратковременного депо, которая вызывает реактивацию нейронов долговременного депо. При реактивации нейронов долговременного депо происходит также реорганизация и интеграция нового следа памяти с предсуществующими следами долговременной памяти. Когда человека погружается в REM-сон, связь между кратковременным и долговременным депо разрывается, и в неокортексе протекают процессы долговременной синаптической потенциации благодаря которым след памяти «цементируется» и образуются прочные связи со схожими энграммами в долговременном депо. Для запоминания важно правильное чередование периодов NREM и REM-сна.

синаптической консолидации, приводящие к закреплению распределенной в неокортексе памяти. Во время REM-сна происходит увеличение активности определяющих пластичность «немедленных ранних генов» (IEGs – immediate early genes) в регионах мозга, задействованных в ходе предшествующего периода приобретения нового опыта. После индукции долговременной потенциации в гиппокампальных синапсах крыс и предъявления новых тактильных стимулов во время бодрствования, наблюдается увеличение экспрессии «немедленных ранних генов» - Arc и Egr1, в последующий период сна (преимущественно в **REM-фазу**) в областях неокортекса, которые были максимально активированы данными стимулами. Число PGO-волн на протяжении REM-фазы положительно коррелирует с синтезом задействованных в пластичности IEGs и мозгового нейротрофического фактора BDNF в заднем гиппокампе. Во время REM-сна холинэргический тонус становится таким же, как при бодрствовании или даже выше в отдельных регионах. Обильное освобождение **ацетилхолина** может способствовать синаптической консолидации, усиливая активность ранних генов и поддерживая феномены LTP в гиппокампально-корковых,

корко-кортикальных, корко-таламических синапсах. Блокирование мускариновых рецепторов скополамином во время REM-сна нарушает усвоение визуально-моторных навыков.

На протяжении REM-сна активность **норадреналин- и серотонинэргических** систем достигает **минимума**. В связи с этим пока существует только предположение, что в фазу REM-сна от тормозного воздействия норадреналина освобождается и реактивируются нейроны, отвечающие за обработку **процедурной** (кортико-стриатные сети) и **эмоциональной** (сети кортико-амигдаларные) **памяти**.

Как уже упоминалось в первых главах, во время REM-сна мозг примерно также активен, как и при бодрствовании, но активность различных регионов мозга существенно менее согласованная и более «шумная». Подобный высокий уровень активации может действовать неспецифично, усиливая локальные феномены синаптической пластичности в окружении, которое практически полностью изолировано от внешних стимулов.

Таким образом, локальная реактивация глутаматэргических нейронных сетей гиппокампа в NREM фазу сна вызывает как индукцию LTP в неокортексе, так и поддерживает LTP, которая была запущена ранее. Процессы же, связанные с синтезом молекул, вовлеченных в LTP, протекают преимущественно в фазу REM-сна, хотя запускаются в ходе реактивации, происходящей в фазу дельта-сна.

Говоря о роли медленного сна, часто упоминается гипотеза **«синаптического гомеостаза»**, согласно которой кодирование информации в течение бодрствования ведет к увеличению эффективности синаптических контактов. Во время сна происходит ее глобальное снижение до уровня, который необходим для восстановления гомеостаза нейронов, что позволяет впоследствии повторно использовать синапсы для последующего кодирования. Так, медленные осцилляции имеют максимальную амплитуду в начале сна (когда сила многих синапсов еще велика), но их амплитуда начинает уменьшаться в последующие циклы, вследствие градуальной синаптической депотенциации. Следы памяти становятся относительно сильнее в период медленного сна. Слабые синаптические связи («шумовые») сводятся к «нулю» и соотношение сигнал/шум увеличивается для синапсов, эффективность которых была увеличена в течение предшествующего бодрствования. Во время медленного сна слабо «закодированные» энграммы стираются (забываются), тогда как качественно запечатленные события (например, отличающиеся новизной) более прочно укрепляются в памяти.

Сновидения

Человеческое сознание коренным образом изменяется в течение цикла сон-бодрствование. **Сновидения** у человека, возникающие преимущественно в **REM-фазу** сна (в меньшей степени в стадии I и II NREM-фазы сна), имеют черты первичного сознания, включающего восприятие и эмоциональные

реакции, и некоторые элементы вторичного сознания, которое зависит от речи и включает понимание, абстрактное мышление, волю. Десинхронизация ЭЭГ на протяжении REM-сна может отражать когнитивные процессы, порождающие сновидения. Так, повышенная активность в зрительной коре в фазу REM-сна может объяснять формирование зрительных образов во сне. Сновидения прекращаются после повреждения или удаления определенных областей коры полушарий, которые в норме гиперактивны в REM-фазу. Наоборот, у пациентов с височной эпилепсией в момент приступов возникают «сновидение-подобные состояния» и усиливаются ночные «фантазии». Хотя точное время появления сновидений «взрослого» типа точно не установлено, они не наблюдаются до 5 лет и могут появиться даже позже 8 лет, тогда как REM фаза сна регистрируется еще до рождения человека. Чем занят мозг в фазу REM-сна на столь раннем этапе развития ЦНС? Одна из возможностей заключается в том, что мозг подготавливает себя для интегративных функций, при этом REM-фаза выступает как механизм обеспечивающий **самоорганизацию** мозга на основе «клочков» информации, захваченной мозгом в период бодрствования (новорожденные дети). Таким образом, в процессе развития мозга REM-сон создает **виртуальную модель мира** (со своим пространством и временем), которая необходима для приобретения «фиктивного» опыта компенсирующего пока еще отсутствие реального.

Существует множество спекуляций о функции сновидений и об «источниках снов», однако не сегодняшний день можно только говорить о корреляциях. Может быть, сновидения есть результат деятельности примитивного врожденного генератора воображаемой реальности, который используется как «тренажер». По мнению авторитетного американского сомнолога Аллана Хобсона (*Allan Hobson, Nature Neuroscience, 2009*), сновидения – нечто вроде заблуждения или субъективного побочного эффекта восприятия информации о деятельности мозга в течение REM-сна.

Нейрофизиологические механизмы сновидений лежат внутри устройства REM-сна, в течение которого значительно усиливается активность нейронов покрывки моста, **таламуса**, базального ядра переднего мозга, **лимбических структур** (миндалины, гиппокампа, передней поясной извилины), **двигательных центров** (первичной моторной и премоторной коры, базальных ядер, мозжечка). Причем десинхронизация ЭЭГ в двигательной коре на протяжении REM-сна сопровождается с наличием в сновидениях моторных, двигательных компонентов (движения конечностей). Также во время REM-сна наблюдается **функциональное «расщепление» между височными и затылочными регионами мозга**: активация височной ассоциативной коры коррелирует с деактивацией первичной зрительной коры, хотя в течение бодрствования активность двух этих регионов усиливается одновременно. Возможно, это отражает обработку внутренней визуальной информации в замкнутой системе, без влияний из первичной коры. В связи с этим интересно упомянуть о присутствии зрительных образов у людей после повреждения первичной зрительной коры.

Схожим образом, сочетается активность **префронтальной** и

паралимбической коры в фазу REM-сна: когда одна кора молчит, другая работает. Внутренние **эмоции**, как бы **освобождаются от надзорного влияния префронтальной коры**. Некоторые регионы значительно гипоактивны во время REM-сна (по сравнению с бодрствованием): дорсолатеральный префронтальный кортекс, орбитофронтальная кора, задняя цингулярная извилина, предклинье, нижняя теменная кора – показывают низкую активность в ходе REM-сна. Плохой контроль над сюжетом снов, а также принятие «невероятных» образов на веру (отсутствие критической оценки), вероятно, связаны с **деактивацией дорсолатеральной префронтальной коры**, которая при бодрствовании вовлечена в выбор поведения в ответ на стимул в зависимости от ситуации, опыта и целей индивида. Выключением дорсолатеральной префронтальной и **нижней теменной коры** можно объяснить потерю управления вниманием в ответ на внешние стимулы: в момент REM сна они игнорируются или автоматически встраиваются в структуру сновидения. Чрезмерная активация нейрональных сетей, отвечающих за внимание (например, в результате испуга), нарушает REM-сон. Гипоактивность в **латеральной и нижней префронтальной коре** в ходе REM-сна предполагает недостаточную способность возвращать память об эпизоде, случившемся при бодрствовании. Действительно, очень малый процент сновидений включает «качественные копии» остатков прошлой дневной активности. Изолированные элементы эпизодов, конечно, ретранслируются во время сновидений (опосредуется реактивацией нейрональных контуров гиппокампа, лимбических структур, задних регионов коры), но эти частички не формируют реплик реальных жизненных эпизодов. Иногда, кажется, что сон связывает отдельные элементы дневных событий с элементами, хранящихся в долговременной памяти.

В сновидениях мозг может конструировать объекты, которые никогда не встречаются в реальном мире. Появление подобных фантастических изображений связано с активацией **ассоциативной зрительной коры**. Детали таких картин, зачастую, субъективно плохо различимы, что может объясняться относительно слабой активностью первичной зрительной коры в фазу REM-сна. Помимо сенсорных регионов во время «просмотра» снов с мифическими объектами, активируются также области мозга, обрабатывающие другие модальности. То есть за трансляцию снов отвечает целая нейрональная сеть, в которую входят разные по функциональному значению регионы коры полушарий.

Главная сенсорная модальность сновидений – это зрительная (100% снов содержат хотя бы 1 визуальный элемент), вторая по значимости – слуховая (40-60% снов), двигательная активность и тактильная чувствительность встречается в 15-30% снов, и реже всего во сне фигурирует запах и вкус (менее 1% снов). Сны также характеризуются сильными сенсорными искажениями, нарушениями пространственно-временных отношений и т.п.

Сны видят даже те, кто слеп от рождения, то есть они не видят их зрительно, правильнее было бы сказать - воспринимают. Воспринимают

всеми своими обостренными чувствами. По некоторым данным, приблизительно у трети людей сны представляют собой смесь равноправных ощущений - зрительных, слуховых, осязательных, обонятельных, вкусовых.

Есть мнение, что БДГ означают «смотрение» снов в буквальном смысле. Как это доказать? В ходе экспериментов ученые научились по рассказам о сновидениях, предшествующих пробуждению, угадывать, какие движения глаз можно ожидать на электроокулограмме, а по электроокулограмме - каким было сновидение, «активным» или «пассивным». Разве это не доказательство? Доказательством являются и опыты со слепыми. Люди, ослепшие в молодости или в зрелом возрасте, видят во сне предметы, и у них можно наблюдать быстрые движения глаз. У слепых же от рождения или ослепших в раннем детстве и забывших облик предметов нет ни зрительных снов, ни быстрых движений глаз. Но быстрые движения глаз свойственны всем новорожденным. Остается предположить, что и у ослепших в детстве они были, но потом механизм этот из-за неупотребления вышел из строя.

В последние годы удалось установить даже такую тонкость: интервалы между движениями глаз часто соответствуют таким моментам в сновидении, когда человек останавливает взгляд на неподвижном объекте. Данные исследований указывают на несомненную связь между интенсивностью движений глаз и интенсивностью сновидений. У здоровых людей движений этих в целом больше, чем у больных, не считая больных нарколепсией, которые буквально погружены в яркие и длительные сны. Одним словом, во сне происходит то же, что и во время бодрствования, когда мы сидим, например, закрыв глаза, и представляем себе игру в теннис или в футбол: наши глазные яблоки непроизвольно следуют за полетом воображаемого мяча. Поэтому можно смело утверждать, что мы смотрим сны буквально физиологически.

После того как выяснилось, когда люди видят сны, трудно было удержаться от соблазнительных попыток вторжения в сюжеты сновидений. Около спящих зажигали свет, включали музыку, переливали воду. Затем их будили и требовали отчета. Кое-что из внешних стимулов действительно вплеталось в сон. Особенно хорошо получалось с водой: испытуемые в сновидениях то и дело попадали под дождь и вымокали до нитки. Звонок, которым их будили, естественно, превращался в телефон.

В дальнейшем выяснилось, что мозг способен реагировать на любые стимулы не только в быстром, но и в медленном сне. Правда, по мере углубления сна от дремоты по дельта-стадии порог пробуждения возрастает, и к спящему пробиться все труднее и труднее. Однако это касается стимулов, не имеющих мотивационной значимости. Как бы глубоко ни спала уставшая мать, при первом же крике ребенка она открывает глаза и наклоняется к нему. Раньше этот всем известный факт и факты, аналогичные ему, вроде пробуждений мельника при остановке мельницы или солдат при негромкой команде, объясняли наличием «сторожевых пунктов» в коре больших полушарий. Теперь их объясняют только высокой значимостью

определенных стимулов, для которых порог реактивности много ниже, чем для безразличной информации.

В этом, как говорит швейцарский психолог Жан Пиаже, заключается «реальный парадокс» - с одной стороны, деятельность мозга во время сна организована так, чтобы восприятие внешней информации было минимальным, а с другой - оценка этой информации все же происходит. Может быть, существуют в мозгу даже специальные механизмы для такого анализа. Замечено также, что эти гипотетические механизмы в быстром сне работают энергичнее, чем в медленном, хотя порог пробуждения в быстром сне выше всего. Считается, что он высок потому, что человек поглощен сновидениями. Это, очевидно, так, хотя есть и такие сны, от которых нельзя не проснуться.

Вообще надо сказать, что неприятные сны снятся вдвое чаще, чем приятные. В этом, безусловно, есть биологическая необходимость: лучше сталкиваться с неприятностями во сне, чем наяву. Так что, есть ли смысл внушать себе волшебные сновидения? Не слишком ли разочаровывающим окажется для впечатлительных натур спуск на землю?

Сон и эмоции

Начальные стадии формирования памяти сильно модулируются эмоциями, которые присутствуют во время обучения. Эмоции обычно рассматриваются в двух измерениях: степень раздражения (от спокойствия до волнения) и валентностью (от позитивных до негативных, нейтральные рассматриваются как промежуточная валентность). **Адренергическая** система играет ключевую роль в обеспечении подкрепляющего эффекта возбуждающих эмоций на память в момент обучения (а также консолидации, будет рассмотрено ниже). Так, введение антагониста бета адренорецепторов пропранолола пациентам перед обучением блокирует улучшающий эффект эмоций на запоминание. Кроме того для влияния эмоций на память необходимо участие – **миндалины**. Подкрепляющая функция эмоций на память не наблюдается у пациентов с нарушениями миндалины. Так, чем больше активность в правой миндалине при просмотре эмоционального фильма, тем лучше его запоминание. Миндалины, влияя на срединные структуры **височных долей**, включая гиппокампальный комплекс, облегчают первоначальное кодирование информации. Во многих исследованиях была показана коактивация амигдалы и гиппокампа в течение эмоционального возбуждения. Также гиппокамп может модулироваться **вентролатеральной префронтальной корой**, входящей в состав ассоциативной лимбической зоны. Эмоциональная валентность позитивных или негативных стимулов может усиливать удержание в памяти неярких событий (этот эффект эмоций может не требовать участия миндалины, а валентность эмоций может учитываться с помощью префронтальной лимбической коры).

Как уже упоминалось, нарушение сна в целом и выборочно быстрого сна, пагубно воздействует на последующее обучение и запоминание. Так, лишение избирательно REM-сна всего на 5 часов перед обучением значительно снижает запоминание, которое не может быть улучшено путем продления обучения. Причем дефект обучения частично связан с нарушениями в лимбической системе. На клеточном уровне депривация REM-сна (24-72 часа) не только снижает возбудимость гиппокампальных нейронов, но и значительно повреждает индукцию LTP в гиппокампальных синапсах. Но если даже удалось вызвать LTP в гиппокампальном синапсе у животного, длительное время лишенного REM-сна, в течение 90 мин LTP исчезает. Это указывает на важность REM сна для сохранения LTP. Таким образом, сон перед обучением необходим для подготовки нейрональных сетей для «захвата» новых событий. Например, 36 часовое лишение сна примерно на 40% ухудшает временную память и память на слова. Интересно, что лишение сна особенно сильно действует на память, связанную с позитивными эмоциями, в меньшей степени с нейтральными эмоциями и более устойчивой оказываются события, ассоциированный с **негативными переживаниями**. Возможно, причина этого кроется в гиперактивности определенных регионов амигдалы, подкрепляющих негативные стимулы, после лишения сна. Кроме того, процесс приобретения положительного опыта обычно требует вовлечения большего количества нейрональных структур и их более тесного сотрудничества (амигдалы, префронтальной коры, гиппокампа), тогда как депривация сна нарушает взаимодействие между регионами мозга.

Консолидация эмоциональной памяти после эпизодов обучения усиливается под влиянием подкожных инъекций **амфетаминов** (симпатомиметики), **норадреналина**, **глюкокортикоидов**. Эти вещества селективно усиливают LTP в нейрональных контурах, вовлеченных в эмоциональные переживания. В естественных условиях стресс вызывает выброс адреналина и глюкокортикоидов, которые впоследствии способствуют консолидации пережитого опыта. Также облегчают консолидацию эмоциональных энграмм, такие нейротрансмиттеры как норадреналин и **ацетилхолин**. Ацетилхолин, освобождающийся в течение REM-сна способствует консолидации **амигдала-зависимой памяти**. Поэтому REM-сон имеет специфичную роль в консолидации именно эмоциональной памяти. Микроинъекция в амигдалу агонистов и антагонистов мускариновых рецепторов, производимая после обучения (перед сном), усиливает и нарушает эмоциональную память, соответственно. Адренергические препараты модулируют консолидацию также, если были введены в течение нескольких часов (но не больше 6ч) после события. Это указывает на протекание консолидации вскоре после предъявления эмоциональных стимулов в течение дискретных временных «**окон**». Данный феномен следует учитывать при лечении посттравматического синдрома.

Тета-осцилляции во время REM сна предоставляют возможность удаленным регионам мозга, участвующим в кодировании информации, вступать в тесные взаимоотношения. В результате могут усиливаться связи

между распределенными в разных участках коры фрагментами памяти на основании их «**эмоционального сродства**».

Нарушение сна вмешивается в эмоциональную сферу: человек становится раздражительным и эмоционально неустойчивым, **усиливается эффект негативных событий и притупляется позитивный опыт**. У людей лишенных сна, в ответ на предъявления изображений несущих негативные эмоции миндалины активировалась на 60% сильнее и на более длительное время (в 3 раза). По крайней мере, частично, это может быть связано с ослаблением ингибирования миндалины со стороны медиальной префронтальной коры. Предполагается, что ночной сон, влияя на взаимоотношения между миндалиной и префронтальной корой, может вновь устанавливать корректную **реактивность эмоционального мозга** на следующий день.

Примерно 75-95% всех сновидений содержат эмоциональный окрас. Вероятно, что пережитые в течение предшествующего времени переживания вносят свой вклад в сновидения. Так, недавно разведенные женщины, страдающие депрессией на этой почве, видят во сне своих бывших мужей намного чаще, чем женщины, не обремененные депрессией, связанной с разводом. Кроме того, восстановление после эмоциональной травмы или конфликта коррелирует со снижением негативно окрашенных сновидений.

Расстройства в эмоциональной сфере тесно связаны с нарушениями сна. Для примера можно рассмотреть два психических расстройства – глубокую депрессию и посттравматический стресс.

В случае **глубокой депрессии** у более 90% пациентов обнаруживаются изменения в архитектуре сна. Неспособность к засыпанию и поддержанию сна (бессонница) серьезный фактор риска для развития и прогрессии депрессии. При глубокой депрессии обычно отмечается увеличение устойчивости ко сну, затруднение засыпания, частые ночные пробуждения. Однако при данной патологии REM-сон наступает быстрее, увеличивается **продолжительность и частота эпизодов REM-сна**. И чем сильнее выражены указанные изменения в REM-сне, тем менее эффективно будет лечение с помощью антидепрессантов. Нормализация архитектуры сна уменьшает риск впадения человека в состояние депрессии и увеличивает эффективность лечения. У пациентов с депрессией отмечается усиление активности ретикулярной формации среднего мозга и передней паралимбической коры в направлении от бодрствования к REM-сну. Возможно, эта **сверхактивность лимбических структур** в период REM-сна может отражать повышенную восприимчивость к эмоциональным стимулам с негативным контекстом.

Посттравматический стресс характеризуется повторяющимся переживанием прошлого опыта, его избеганием и гипертрофированной реакцией, появляющейся в ответ на предъявление травмирующего фактора. Данное расстройство сопряжено с повышением симпатического тонуса и дисрегуляцией REM-сна, в период которого в сновидениях появляются оттенки негативного события. При этом нарушение сна способствует переходу заболевания в хроническую форму и препятствует лечению. Сразу

после травмы существенно повышается симпатический тонус в период REM-сна. В этом случае REM-сон выступает в роли **повторителя травмирующего события**, амплифицируя его эффекты. Итак, с одной стороны лишение REM-сна потенцирует негативные эмоции, а с другой, негативно-окрашенная память укрепляется в период REM-сна. Так, виды антидепрессантов, подавляющие REM-сон, снижают запоминание аффективных событий. Также, непродолжительное лишение REM-сна (в течение одного дня) имеет короткий терапевтический эффект при лечении некоторых пациентов с депрессией.

С течением времени эмоциональный фон прошлых событий ослабевает. Согласно, одной из гипотез ежедневно во сне происходит затирание эмоциональных оттенков ранее полученного опыта, а «эмоциональность» используется как маркер событий, на основании которого решается вопрос о качестве запоминания и доступности события для извлечения. В период REM-сна реактивируются нейроны лимбической системы (миндалины), транслируя события в многочисленные регионы коры. Тета-ритм во время REM-фазы в подкорковых и корковых регионах, возможно, обеспечивает сопоставление и интеграцию недавно полученного и прошлого эмоционального опыта. Кроме того, низкий аминокергический тонус (в частности, молчание норадреналинэргических нейронов голубого пятна, которые сверх активны при стрессе, реакция страха) на протяжении REM-сна позволяет мозгу без высокого травмирующего эффекта стрессового фактора и беспокойства «взглянуть» во вчера. Предполагается, что REM-сон используется мозгом как **биологический кинотеатр**: просматривая эмоциональные кадры в спокойной атмосфере, мозг сортирует их и решает каким будет “завтра”. Поэтому если что-то волнует Вас, постарайтесь выспаться, дайте мозгу время во всем разобраться “самому”.

Сон и иммунная система

Уже не раз упоминалось, что сон необходим для физического и духовного здоровья. В частности, потеря сна нарушает функцию иммунной системы, в свою очередь структура сна претерпевает изменения при инфекционных заболеваниях. Систематическое исследование связи сна и иммунной системы началось только 25-30 лет назад. Молекулы иммунной системы (**цитокины**) присутствуют в мозговых тканях, где они взаимодействуют с нейромедиаторными системами, регулирующими сон.

Хотя мозг посылает нашему сознанию сигналы о необходимости поспать, мы можем игнорировать их и снижать количество ежедневного сна. Процент взрослых людей, спящих менее 6 часов в день на сегодняшний день выше, чем ранее. Недостаток сна пагубно сказывается на нашем здоровье. Например, даже кратковременное недосыпание во время **вакцинации** сильно уменьшает эффективность этой процедуры. Потеря сна ассоциируется с ожирением, снижением уровня лептина и увеличения концентрации грелина в крови, что приводит к усилению аппетита. Снижение продолжительности

сна увеличивает риск развития диабета и нарушает толерантность к глюкозе. Люди, проводящие ежедневно меньше 6 и 5 ч во сне, в 1,7 и 2,5 раз более подвержены диабету, чем спящие 7 часов в день. Сон 5 часов в сутки и меньше увеличивает риск гипертонии, инсультов и инфарктов почти в 2 раза. Увеличение вероятности возникновения ожирения, патологий сердечнососудистой системы и диабета, вследствие укорочения сна частично связано с усилением **воспалительных процессов** протекающих в организме. С другой стороны, заболевания инфекционного происхождения, драматично влияют на архитектуру сна. Некоторые случаи летаргического энцефалита связаны со стрептококковой инфекцией. У индивидов, инфицированных ВИЧ, происходят изменения в структуре сна, причем до развития симптомов СПИДа. У носителей паразита *Tyranosoma brucei* вызывающего трипаносомоз, наблюдается экстремальная сонливость, фрагментация сна, полная потеря дневных ритмов сна и бодрствования.

Иммунный ответ на ту или иную инфекцию, включает изменения концентрации и паттерна продукции сигнальных иммунных молекул, названных цитокинами. В исследованиях на человеке и животных продемонстрированы эффекты на сон таких цитокинов как ИЛ-1альфа, ИЛ-1бета, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-18, ФНОальфа, и др. Показано, что **ИЛ-1бета, ФНОальфа и ИЛ-6** вовлечены в физиологию нормального сна. Повышение концентрации ИЛ-1 может вызывать поведение характерное для болеющего человека, лихорадку, увеличивать симпатический тонус. ФНО очень мощный эндогенный пироген - повышает температуру тела. ИЛ-6 поднимает температуру тела и, с одной стороны, обладает свойствами провоспалительного цитокина, а с другой - способствует освобождению противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и кортизола (в последнем случае за счет активации гипоталамо-адреналовой оси).

Хотя большая часть цитокинов продуцируется в периферических тканях, некоторые цитокины и их рецепторы обнаружены в ЦНС. Сигналы в ЦНС об активации периферической иммунной системы поступают по нескольким путям: 1) через вызванную цитокинами стимуляцию блуждающего нерва; 2) через эффект циркулирующих в крови цитокинов на циркумвентрикулярные структуры ЦНС (не имеющие ГЭБ); 3) через активный транспорт цитокинов сквозь ГЭБ в мозг. Также цитокины синтезируются в ЦНС *de novo* в нейронах и глиальными клетками. В частности, нейроны, локализованные в регионах мозга, контролирующих сон и бодрствование, а также в гипоталамусе, гиппокампе, стволе мозга способны продуцировать ИЛ-1 и ФНО. Причем максимальная концентрация ИЛ-1 и ФНО достигается вначале сна. Эти цитокины усиливают выраженность медленного сна независимо от пути их введения. Причем ИЛ-1 действует эффективнее, если был использован до начала темной фазы дневного цикла. Кроме того под влиянием экзогенного ИЛ-1 и ФНО сокращается доля REM-сна, однако этот эффект проявляется только в патологических условиях при высоких концентрациях. Применение очень высоких доз ИЛ-1 вызывает фрагментацию и нарушение NREM-сна. Блокирование действия ИЛ-1 или ФНО (с помощью введения антител к

цитокинам, блокирующих их рецепторы) снижает спонтанный NREM-сон и NREM-сон, индуцированный чрезмерным поглощением пищи или повышением температуры внешней среды. Мыши, лишённые рецепторов ИЛ-1 или ФНО, проводят меньше времени в фазе NREM-сна. ИЛ-6 вовлечен в изменение сна в условиях патологий и под влиянием физической нагрузки. Концентрация этого цитокина достигает максимума в конце бодрствования и в течение сна. На фоне действия ИЛ-6 увеличивается длительность NREM-сна, тогда как REM-сон остается без изменений.

Цитокины индуцируют вторичное изменение сна, вызванное инфекцией. В ходе развития большинства инфекций наблюдается **увеличение времени** проведенного в фазе **NREM-сна**, но **снижается доля REM-сна**. Например, компоненты клеточных стенок бактерий (липид А, липополисахариды, мурамил-пептид) сильно увеличивают продукцию ИЛ-1 и ФНО, которые действуя на мозг усиливают NREM-сон (но делают его фрагментированным) и подавляют REM-сон. Цитокины тесно взаимодействуют с серотонинэргической системой ядер шва. ИЛ-1 частично усиливает медленный сон, действуя как антагонист серотонинэргической системы. При этом ИЛ-1 подавляет активность нейронов ядра шва, усиливая вызванное ГАМК торможение этих нейронов. В целом, ИЛ-1 усиливает ГАМК-эргическую передачу (пре- и постсинаптическое торможение) и в других регионах мозга (переднем гипоталамусе, гиппокампе). ИЛ-1 подавляет активность ацетилхолинергических нейронов базиллярного ядра переднего мозга и понтомезенцефальных ядер, которые проявляют высокую активность в течение бодрствования и REM-сна. ИЛ-1 стимулирует синтез и освобождение соматолиберина, простагландина D2, аденозина и оксида азота. Каждая из этих субстанций усиливает NREM-сон и угнетает возбуждающие системы мозга.

Зачем нужно усиление сна во время болезни? Одна из теорий говорит об облегчении восстановления организма в результате продления сна. Чем интенсивнее бактериальная или грибковая инфекция, тем больше длительность NREM-сна. С другой стороны, при прочих равных условиях, выживаемость при инфекционных заболеваниях тем выше, тем длительнее ежедневный NREM-сон. Увеличение длительности NREM-сна и снижение REM сна (во время последнего дрожание не возможно) ведет к тому, что увеличивается период, на протяжении которого может функционировать механизм дрожательного термogenesis, вызывая лихорадочные состояния с повышением температуры тела – условия неблагоприятно влияющим на распространение патогенна. Лихорадка так же усиливает пролиферацию иммунокомпетентных клеток - Т-клеток, киллерную функцию нейтрофилов и т.п. Возможно, что на протяжении NREM сна энергетические ресурсы организма перенаправляются на борьбу с инфекцией. Существует предположение, что именно во сне иммунная система наиболее активна и протекают основные события, направленные на элиминацию из организма вирусов, бактерий и собственных поврежденных клеток.

Физическая нагрузка и сон

Американская ассоциация, занимающаяся изучением патологий сна, обсуждает применение физических упражнений как нефармакологического подхода лечения нарушений сна. Однако важное значение имеет время занятия спортом, интенсивность, длительность нагрузки и уровень индивидуальной физической готовности.

Однократные тренировки имеют скоротечный эффект, снижая сонливость. Вместе с тем регулярная физическая нагрузка **увеличивает общую продолжительность сна** (особенно сильно дельта-сна, фаза 4), задерживает наступление эпизодов REM-сна. Воздействие физической нагрузки на сон, менее выраженное в отношении тренированных людей. Упражнения, выполненные утром, могут улучшать сон, тогда как вечерняя тренировка имеет противоположный эффект.

Влияние физической нагрузки на сон частично связано с изменением концентраций **цитокинов**. Так, после часа марафонской дистанции уровень **ИЛ-1** в крови увеличивается в 2.1 раз. Причем возвращение концентрации цитокина к исходному значению происходит в течение интервала от нескольких часов до 5 суток. Также под влиянием тренировки более чем в 100 крат увеличивается содержание **ИЛ-6** в плазме, поддерживаемое на повышенном уровне еще более 72 часов после нагрузки. Физическая нагрузка способствует повышению уровня **ФНО** в крови: причем пик концентрации ФНО может наблюдаться сразу после упражнений или спустя некоторое время (даже через 3-4 дня). ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО могут способствовать увеличению длительности последующего NREM-сна и снижать долю REM-фазы.

Физическая тренировка изменяет интенсивность секреции ряда гормонов. Так, нагрузка индуцирует высвобождение **кортиколиберина**, и, следовательно, адренокортикотропного гормона и кортизола, угнетающих сонливость. Возвращение концентрации гормонов к уровню покоя происходит в течение нескольких часов.

Физическая перегрузка в течение длительного времени грозит серьезными нарушениями в нейроэндокринной сфере, структуре сна, хронической усталостью. Чрезмерные физические нагрузки стабильно увеличивают уровень провоспалительных цитокинов, усиливая системный воспалительный ответ. При этом продолжительность и качество сна сильно снижаются.

Патологии сна

В развитых странах нарушение сна является самой распространенной причиной развития тех или иных патологий. В настоящее время патофизиологические механизмы нарушений сна выяснены не до конца. В этиологию этих нарушений вовлечены комбинации биологических,

психологических и социальных факторов.

Бессонница (инсомния). Это наиболее часто встречающееся заболевание сна, для которого типично состояние гипервозбуждения в результате стресса, активирующего гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось. Зачастую бессонницу вызывают когнитивные факторы (например, беспокойство) и условия среды (яркий свет, нестабильный режим сна). По сравнению с нормальными людьми, у страдающих бессонницей, повышена секреция **кортикотропина** и **кортизола** на всем протяжении сна. Бессонница сопровождается усилением метаболизма глюкозы в мозге, как в течение сна, так и бодрствования, а также неспособностью поддерживающих бодрствование регионов деактивироваться при переходе от бодрствования ко сну. Регионы, регулирующие цикл сон-бодрствование (ствол мозга, гипоталамус, основание переднего мозга) аномально сверхактивны в течение сна. **Вентральная лимбическая система** также **гиперактивна** у пациентов с первичной бессонницей и бессонницей, сопряженной с депрессией, и эта аномальная активность сохраняется на протяжении NREM сна. В результате гиперметаболизма во время сна, в течение бодрствования наблюдается снижение активности в **префронтальной коре**, сопровождающееся приступами **усталости**.

Фатальная семейная бессонница (fatal familial insomnia, FFI) – редкое аутосомально доминантное заболевание, появляющееся из-за точечной мутации в кодоне 178 PRNP (ген прионного протеина), и характеризующееся уменьшением сонных веретен, фрагментацией сна, снижением общего времени сна, потерей циркадной регуляции сна, исчезновением дельта сна и проявлением REM-сонноподобных состояний в период бодрствования. У данных пациентов показано накопление аномального белка **PRNP** в мозге, но уровень PRNP не коррелирует ни с тяжестью заболевания и ни с распространением нейродегенерации. Возможно, PRNP может требоваться для поддержания сна, так как мыши с поврежденным PRNP обнаруживают **фрагментарный сон**. Проблемы со сном также наблюдаются у пациентов с другим прионным заболеванием - синдромом *Creutzfeldt-Jacob*, характеризующимся массивной дегенерацией корковых нейронов и сопутствующей деменцией. У этой группы людей наблюдается существенное уменьшение REM-сна и периоды смешанных состояний, промежуточных между сном и бодрствованием.

Нарколепсия. Нарколепсия - это хроническое заболевание, характеризующееся чрезмерными приступами сонливости в течение дня, **катаплексией** (кратковременная приступообразно наступающая утрата мышечного тонуса, приводящая в выраженных случаях к падению больного без потери сознания; возникает обычно на фоне сильных эмоциональных реакций, часто во время смеха - самое интересное, что вызвать приступ искусственным смехом не удастся), галлюцинациями (зрительные обманы восприятия, появляющиеся обычно вечером перед засыпанием, при закрытых глазах), бессонницей.

Двести засыпаний в день - это рекорд. Норма - от трех до десяти

приступов в день. Но и три тоже немало, особенно, если им невозможно воспротивиться. Человек может сколько угодно курить, пить крепкий чай или кофе, делать гимнастику - тщетно! Засыпание провоцируется всем, чем угодно, - монотонной работой, обильной едой и просто жеванием, излишним теплом, сидячим положением, музыкой, телевизором, докладом на собрании - всем, что способно усыпить и нормального человека, но только способно, а тут усыпит наверняка. Кто уснул на ходу, тот просыпается быстро, наткнувшись на кого-нибудь или на что-нибудь; на работе его разбудит телефонный звонок или посетитель. Но если приступ застанет больного дома, да еще в удобном положении, он погрузится в обычный сон, который будет длиться до следующего утра.

Хотя нарколепсия была описана в конце 19 века, патофизиологический механизм был описан только в последние десятилетия. Как уже было отмечено, ключевым звеном в этиологии нарколепсии является повреждение гипокретиновой нейротрансмиссии. Как оказалось главную роль в развитии заболевания у людей играют не генетические факторы. На это указывает низкая конкордантность (вероятность того, что оба близнеца будут иметь определённый признак, при условии, что его имеет один из них) (около 30%) у монозиготных близнецов. Также не было обнаружено связи между нарколепсией и полиморфизмом генов гипокретиновой системы. Только один случай нарколепсией с необычно ранним проявлением ассоциирован с мутацией в гене **препрогипокретина**. Однако большинство пациентов с нарколепсией имеют низкий или недетектируемый уровень гипокретинов, и нарколепсия строго зависит от аллелей лейкоцитарного антигена человека (HLA), в частности **HLA DQB1*0602**. Таким образом, дефицит гипокретиновой системы при нарколепсии у людей связан с аутоиммунной атакой на орексиновые нейроны.

Другое заболевание, связанное с повышенной сонливостью, описал в «Записках Пиквикского клуба» Диккенс. Приоритет писателя увековечен в названии болезни - **пиквикский синдром**.

Больные пиквикским синдромом отличаются болезненной полнотой. Лицо у них круглое, синюшное; они засыпают в любом положении, громко храпят; дыхание периодически задерживается, иногда на целую минуту. Приступы дневных засыпаний похожи на нарколептические, но не бывает ни резкого падения мышечного тонуса, ни других проявлений нарколепсии.

Описаны случаи, когда больной, любитель рыбалки часто засыпал в позе рыболова, сидящего с удочкой. Другой засыпал с горящей сигаретой и не просыпался, даже когда она падала ему на грудь. Во сне больные «держат в руках» выпавшую газету или книгу. Эта особенность характерна для пиквикского синдрома. Иногда после пробуждения больные плохо ориентируются и не сразу ориентируются в обстановке. Походив немного, они могут заснуть опять, но уже в другом месте, а потом удивляются, каким образом они туда попали.

Пиквикский синдром - собирательное название состояний, в патологии которых участвуют три фактора - ожирение, нарушение центральной регуляции дыхания и неполноценность активирующих систем. Нарушение цикла бодрствование-сон в первую очередь связано с неполадками с дыханием во сне. Первопричина же болезни коренится в дефекте гипоталамуса. Гипоталамус ведает жировым обменом и потребностями в еде и питье. Отсюда и ожирение, и повышенный аппетит, и вечная жажда; кроме того, у больных ослаблена половая функция, тоже связанная с гипоталамусом. Имеет гипоталамус отношение и к эмоциям: пиквикские больные совсем не так добродушны и покладисты, порой их охватывает депрессия, а порой и эмоционально-двигательное возбуждение. Как только больной садится на строжайшую диету и начинает худеть - дыхание у него улучшается, сон нормализуется, дневная сонливость пропадает и все эмоции возвращаются к норме. Но предрасположение к полноте остается на всю жизнь, так что выздоровевшим приходится вечно ограничивать себя в еде.

Летаргический сон

Классификация подобных случаев начинается с так называемой периодической спячки, при которой сон продолжается от нескольких часов до двух-трех недель. Мышцы туловища у спящих расслаблены, артериальное давление понижено; на электроэнцефалограмме - сонные веретена. Несмотря на это, разбудить спящих не удается. Люди, которые спят по двое-трое суток, спят особенно крепко. Организм их заметно обезвоживается, они убавляются в весе; просыпаясь, они жалуются на головную боль и слабость. Эту форму спячки называют *коматоподобной*. Когда сонливость длится две или три недели, больные просыпаются, ходят в уборную, съедают что-нибудь и немедленно засыпают снова. Это *сомнолентная* форма спячки. Обе формы спячки встречаются у молодых людей, чаще у женщин.

Спячка может настичь человека без видимых причин. Однако иногда она может быть спровоцирована физическим или умственным переутомлением. Иногда причиной спячки является органическое поражение мозговых структур, но чаще, пожалуй, виноват в ней психогенный фактор. Взаимоотношения между органическим и функциональным при этом заболевании настолько сложны, что трудно не согласиться с одним крупным неврологом, который сказал, что определение происхождения спячки во многом зависит от личных взглядов исследователя.

Иногда врачам приходится иметь дело с **синдромом Клейна-Левина**. Это комбинация сомнолентной формы спячки и возникающей на это время прозорливости. Просыпаясь, больной набрасывается на все съестное, что попадается ему под руку. В эти минуты он агрессивен, возбужден, напряжен. Насытившись, он снова засыпает. И так - несколько недель. Синдром Клейна-Левина встречается чаще всего у молодых людей и является проявлением серьезных неполадок в психике и нарушения функции гипоталамических структур.

Почему человек засыпает летаргическим сном? Что с ним происходит в этом состоянии и почему спустя долгое время он просыпается?

Результатом психического потрясения может быть и длительный беспробудный сон. Повышенная чувствительность к внешним обстоятельствам в сочетании с функциональными нарушениями нервной системы - благоприятная основа для летаргического сна.

Заснувшие летаргическим сном, конечно, дышат, но дыхание у них такое слабое и сердце бьется так редко и тихо, что и впрямь можно подумать, что человек мертв. Так и рождались в прежние времена таинственные легенды о похороненных заживо. В долгом летаргическом сне умственное развитие затормаживается. Одна из пациенток - девочка, заснувшая в четыре года и проснувшуюся через 18 лет. После «пробуждения» она спросила про свои игрушки - восемнадцатилетняя девушка интересовалась куклами, как маленький ребенок. Это наблюдение показывает, что развитие мозга и психики происходит вместе с ростом всего организма. В данном случае мозг, находящийся в состоянии глубокого торможения, совершенно не развивался, в то время как физическое развитие (рост и вес тела) все-таки продолжались. В клинике, где находилась больная, за ней следили, кормили через зонд питательными смесями, мыли, следили за опрятностью. Нужно отметить, что иногда у человека, впадающего в летаргический сон, физическое старение задерживается.

Список вариантов патологической сонливости заканчивается сонной болезнью, или «сонной немочью». Вызывает ее микроб трипаносома, который разносит знаменитая муха це-це. Через несколько месяцев после укуса у человека наступает дневная сонливость, сочетающаяся с ночной бессонницей. Особым признаком сонной болезни оказалось отсутствие стадии сонных веретен и некоторых других электроэнцефалографических феноменов. Постепенно у больного весь сон складывается из дельта-сна и быстрого сна; впрочем, все это не так уж важно; важно то, что благоприятного исхода при сонной болезни не бывает. Во всех остальных случаях врачам удается побороть патологическую сонливость у своих пациентов, и те возвращаются к нормальной жизни.

Заболевания связанные с фрагментацией сна. Синдром обструктивного апноэ во сне (Obstructive sleep apnea syndrome - OSAS) обычное заболевание, при котором в течение сна повторяются эпизоды **апноэ/гипопноэ** (периодически останавливается или слабо выражено дыхание во сне), зависит от большого количества генов. Так же факторами риска являются ожирение, альтерации в черепно-лицевой морфологии. Эпизоды апноэ или гипопноэ ведут к пробуждению и могут индуцировать гипоксию и гиперкапнию, а также аномально высокий уровень активности симпатической нервной системы. Частично это опосредуется хеморецепторами каротидного синуса и ствола мозга. Периодичное апноэ/гипопноэ ведет к повторяющимся эпизодам **гиперкапнии** (повышение уровня CO_2 крови) и **гипоксии** (снижение концентрации O_2 крови), что детектируется периферическими

хеморецепторами, которые в ответ на это посылают сигналы в сердечнососудистый центр продолговатого мозга. В результате данный центр, на длительное время повышает **тонус симпатической нервной системы**, под влиянием которой повышается периферическое сопротивление сосудов (за счет снижения диаметра висцеральных сосудов) и усиливается деятельность сердца (частота и сила сердечных сокращений). Высокий симпатический тонус обнаруживается даже в период бодрствования, когда индивиды дышат нормально. Поэтому неудивительно, что OSAS ассоциируется с **гипертензией**, сердечнососудистыми патологиями. Также у пациентов с OSAS намного более высокий риск кратковременных ишемических атак и инсультов и иногда отмечается ярко выраженная **депрессия**.

Как уже было сказано выше, ранее в изучении природы и причин сна, довольно прочное положение занимали теории, объяснявшие сон активацией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). И хотя последующие исследования опровергли эти теории, содержащееся в них рациональное зерно заключается в том, что клинические и экспериментальные наблюдения, лежащие в основе этой точки зрения, четко указывали на изменение активности ВНС в период сна. При этом наиболее интересным является аспект, касающийся сдвигов вегетативных показателей в течение различных фаз сна. Основными, но не единственными показателями, иллюстрирующими изменения активности ВНС во время сна можно назвать параметры работы сердечнососудистой и дыхательной систем.

В процессе засыпания, как уже отмечалось, наблюдается четкая тенденция снижения ЧСС. В течении сна, баланс между влияниями симпатического и парасимпатического отделов ВНС изменяется синхронно с NREM/REM циклом. Исследование вегетативного контроля **частоты сердцебиений** показывает, что в течение каждого NREM эпизода, когда активность медленных волн градуально возрастает, симпатический тонус также градуально снижается, а тонус вагуса градуально повышается. При переходе к REM фазе, состояние низкой симпатической активности сменяется её зачастую резким повышением.

Такая модуляция активности ВНС в зависимости от фаз сна проявляется не только в вариативности частоты сердечного ритма, а так же и в изменениях **артериального давления** (АД). Снижение систолического, диастолического и среднего давления происходит за несколько минут до появления электрополиграфических признаков сна. Значения минимальны в ходе глубокого дельта-сна. Помимо АД снижаются сердечный выброс (за счет брадикардии) и сопротивление периферических сосудов. В период REM сна может наблюдаться значительное повышение АД, до величин редко наблюдаемых в период бодрствования.

Дыхание в период сна также подвержено значительным изменениям. Регулярность дыхания часто нарушается уже при засыпании. В это время могут наблюдаться периоды учащения и урежения дыхания и, как описано выше, даже эпизоды периодического дыхания **типа Чейна-Стокса** с возникновением апноэ.

Сонное апноэ или попросту временная остановка дыхания во сне, может наблюдаться в норме, как описано при засыпании, а так же являться признаком нарушения регуляторной активности ВНС во время сна. Для того что бы отличать так называемое физиологическое апноэ от патологических остановок дыхания во сне, предложен такой показатель как **индекс апноэ** – количество остановок дыхания в течение часа сна. В норме этот показатель равен пяти. Физиологические апноэ короткие, их длительность не превышает 10 секунд и не сопровождаются снижением насыщения кислородом крови. Повышение тонуса симпатического отдела ВНС при сонных апноэ может быть ответственно за широкую распространенность **диабета** у людей страдающих ночными остановками дыхания. Данные полученные *Tasali* и коллегами, проводившим изучение последствий нарушений сна в NREM фазу на физиологические функции вообще и контроль уровня глюкозы в частности, показывают, что спустя три ночи с нарушениями медленноволнового сна, клиренс глюкозы после ее внутрисосудистого введения был сильно снижен и не компенсировался усилением секреции инсулина. Оценка активности симпатического отдела ВНС, через анализ вариабельности сердечного ритма в течение бодрствования выявило наличие сдвига в сторону доминирования симпатки, как механизма лежащего в основе изменений толерантности тканей к глюкозе.

Синдром беспокойных ног (restless leg syndrome – RLS) - распространенное нарушение сна, характеризующееся периодическими движениями конечностей в течение сна. Люди с RLS испытывают сильное побуждение двигать ногами, хотя руки, тело, голова и шея тоже могут вовлекаться в такую сильно выраженную активность во время сна. Этим людям тяжело заснуть и пребывать в состоянии сна длительное время. Хотя агонисты **дофамина** используются для лечения первичных RLS (антагонисты дофаминовых рецепторов усугубляют проявление сенсомоторных симптомов), не найдено взаимосвязи между этим заболеванием и генами, участвующими в дофаминэргической передаче. Недавно были идентифицированы четыре локуса на хромосомах 2p, 6p, 9p и 15q ассоциированных с этим заболеванием. Один локус, расположен внутри гена MEIS1, вовлеченного в развитие конечностей. Второй, локализован в гене BTBD9, который играет **роль в запасании железа**. Третий, найден между геном, кодирующим MAPK киназа 5 и LBXCOR1, кодирующим однодомный транскрипционный фактор важный для развития **ГАМК-экспрессирующих интернейронов** в дорсальном роге спинного мозга. Четвертый, идентифицирован в гене, кодирующим протеин тирозин фосфатазу рецептор типа δ. Вместе эти четыре локуса могут объяснить более 50% факторов риска RLS европейцев. У людей с RLS обычно детектируется **низкий уровень железа** в черном веществе и скорлупе (регионах мозга, отвечающих за контроль волевых движений) и это воздействует на дофаминэргическую передачу. Возможно, дефект регуляции трансферриновых рецепторов в нейромеланин-содержащих нейронах черной субстанции запускает развитие заболевания.

Нарушения циркадного ритма сна (Circadian rhythm sleep disorders) возникают из-за хронического нарушения соотношения между циркадным внутренним пейсмекером и сигналами от окружающей среды (например, цикл свет-темнота). Насчитывается около 10 подобных заболеваний, включающих задержку фазы сна (delayed sleep phase type), сдвиг вперед фазы сна (advanced sleep phase type), тип посменной работы (shift work type), неохваченный цикл сон-бодрствование (nonentrained sleep wake type), нерегулярный цикл сон-бодрствование (irregular sleep-wake type), тип связанный с перелетом через несколько часовых поясов (jet lag type).

Наиболее распространенный среди перечисленных видов - это тип нарушений циркадной регуляции сна, связанный с посменной работой (часто называют - заболевание посменной работы). Это нарушение характеризуется жалобами на бессонницу или чрезвычайную сонливость в течение ночи или дня, соответственно. Данное нарушение встречается у 32% работников ночной смены и 26% работников со скользящей сменой. Причиной заболевания является рассогласование циркадной регуляции и цикла сон-бодрствование. У страдающих лиц общее время сна уменьшается на 1 - 4 часа, а качество сна можно описать как неудовлетворительное, зачастую пациенты жалуются на трудности в засыпании и пробуждении, сильную сонливость, снижение бдительности, работоспособности и умственных способностей.

Расстройства сна вызванные первично неврологическими заболеваниями: болезнью Альцгеймера и Паркинсона. Нейродегенерация в регионах мозга, которые вовлечены в регуляцию сна, могут вызывать характерные аномалии сна, хотя их патогенез остается слабо изученным. Индивиды, страдающие болезнью Альцгеймера, имеют более высокую вероятность обструктивного апноэ во время сна, что генетически обусловлено ApoE4 аллелем. При болезни Паркинсона (эти пациенты имеют меньшее количество секретирующих дофамин, норадреналин и ацетилхолин нейронов в составе восходящей активирующей ретикулярной формации) наблюдается нарушение REM сна, которое предшествует проявлению начальных явных симптомов заболевания.

Фармакологическая коррекция сна

Фармакологические подходы коррекции сна включают гипногенные (седативные) агенты, облегчающие засыпание и поддержание сна; способствующие бодрствованию препараты, такие как симпатомиметики тонизирующие агенты (амфетамины, метилфенидат) и модафинил. Также используются другие методы терапии: постоянное положительное давление воздуха (при обструктивном апноэ во сне), антидепрессанты и оксигат натрия при нарколепсии с катаlepsией, агонисты ГАМК-А рецепторов и агонисты мелатониновых рецепторов при бессоннице. Агонисты дофамина, бензодиазепины, опиоиды и антиконвульсанты (включая габапентин)

предписываются при синдроме беспокойных ног. Агонисты дофамина ропинирол и прамипексол используются как препараты первой линии для лечения от слабой до умеренных форм синдрома беспокойных ног.

Кофеин. Кофеин как психостимулятор обычно используют для начального лечения сонливости, вызванной депривацией сна. Кофеин присутствует в кофе, чае, шоколаде и некоторых газированных напитках. Он способствует бодрствованию, поскольку является антагонистом аденозинэргических нейронов, локализованных в гипоталамусе и посылающих проекции в кору, базальные ядра переднего мозга, ретикулярную активирующую систему. Кофеин, ингибируя **A2 аденозиновые рецепторы**, предотвращает наступление сна и его поддержание. Общеизвестно, что кофеин действует на внимание и когнитивные способности, и может уменьшать риск несчастных случаев и травм у лишенных сна индивидов. Кофеиновая добавка в дозе 200 мг улучшает производительность в психомоторных тестах и повышает бдительность у молодых здоровых кофеин-независимых людей. Однако **толерантность** к кофеину развивается очень **быстро**, поэтому долговременный прием кофеина не имеет подобных эффектов. Кофеин не назначается при нарколепсии, обструктивном сонном апноэ, заболевании посменной работы и идиопатической гиперсомнии.

Хроническое употребление кофеина может вести к развитию физической и психологической зависимости. Аденозин играет роль в развитии **синдрома отмены** после прекращения приема кофеина. При длительном употреблении кофеина происходит увеличение числа аденозиновых рецепторов и увеличение их аффинности, в результате развивается гиперчувствительность к аденозину, что ведет к симптомам абстиненции (сонливость, вялость, головная боль) при прекращении приема кофеина. Абстиненция начинается в течение 12-16 часов, пик выраженности наблюдается через 24-48 часов, а уменьшение симптоматики на протяжении 3-5 дней (иногда восстановление занимает неделю). Прекращение употребления одной чашки кофе в день (эквивалентно 100 мг кофеина/день), очень редко вызывает симптомы отмены, в то время как три чашки кофе в день – вполне достаточная доза для проявления абстиненции. Стоит оговориться, что время полужизни кофеина в крови составляет примерно 5 часов, поэтому исчезновение кофеина из системной циркуляции наблюдается после ночного сна ранним утром.

Симпатомиметики. Механизм действия данной группы веществ (декстро-, метамфетамин, метилфенидат) связан с прямой и непрямой стимуляцией дофаминэргических и норадреналинэргических нейронов ствола мозга, которые входят в состав восходящей активирующей системы.

Амфетамины были выделены в 1927 г. и впервые использованы для лечения нарколепсии в 1935 г. Они облегчают освобождение моноаминов и **препятствуют обратному захвату** серотонина, норадреналина и дофамина, таким образом, их применение увеличивает концентрацию данных моноаминов в синаптической щели. Их относят к симпатомиметикам в виду

важности системы **норадреналина** в реализации их эффектов. Так, на мышей, не способных синтезировать норадреналин, низкие дозы амфетаминов не действуют. Прямая инъекция амфетаминов в адренергические проекции способствует просыпанию и усиливает бодрствование. Эффект амфетаминов коррелирует с интенсивностью освобождения норадреналина из нервных окончаний проекции нейронов **голубого пятна** в префронтальной коре. Инфузия в спинномозговую жидкость блокаторов адренорецепторов полностью снимает эффекты низких доз амфетаминов. Амфетамины, такие как дексамфетамин и метилфенидат, обычно использовались для лечения сильной сонливости. И хотя амфетамины имели мощное усиливающее бодрствование воздействие, они вызывали множество нежелательных эффектов. Амфетамины вызывают, как симпатомиметики, такие побочные эффекты как увеличение ЧСС, артериального давления, они так же активируют регионы мозга, не имеющие отношения к системам бодрствования (стриатум, прилежащее ядро), вызывая негативные эффекты (нервность, раздражительность, анорексию, рикошетную гиперсомнию, дефицит REM сна). При использовании амфетаминов возможна передозировка и может развиваться зависимость, у некоторых пациентов также может формироваться толерантность к возбуждающему эффекту этого препарата. Для этих пациентов рекомендуется смена лекарства и введение дней отдыха от препарата. Таким образом, противопоказаниями применения амфетаминов являются сердечнососудистые нарушения, в частности гипертония. При приеме амфетаминов рекомендуется вести мониторинг артериального давления.

Антидепрессанты как антикатаплексические препараты. Катаплексия обычно лечится трициклическими антидепрессантами, селективными блокаторами обратного захвата серотонина и норадреналина. Также могут быть использованы новые виды антидепрессантов, не относящиеся к классу трициклических и не ингибирующих повторный захват серотонина, такие как атомоксетин и венлафаксин.

Модафинил и Армодафинил. Модафинил - это уникальный способствующий бодрствованию препарат, который фармакологически и химически отличается от других стимуляторов ЦНС. Он был разработан в 1990 годах, а спустя 8 лет его использование началось в США. Препараты показали низкую аффинность модафинила к рецепторам для норадреналина, серотонина, ГАМК, аденозина и гистамина. Также модафинил имеет низкое сродство к транспортерам дофамина и норадреналина. Модафинил усиливает активность **туберкуломамиллярных ядер, орексиновых нейронов** и нейронов **голубого пятна**. Препараты также потенцируют действие норадреналинэргических ядер на вентролатеральную преоптическую область, ингибируя сон. Вероятно, **торможение групп нейронов вентролатеральной преоптической области**, способствующих сну, модафинилом позволяет компонентам восходящей активирующей ретикулярной формации длительное время оставаться активной.

Модафинил апробирован в лечении сильной сонливости, связанной с

нарколепсией, обструктивным сонным апноэ и заболеваниями посменной работы. Несколько рандомизированных клинических исследований показали значительное улучшение (в том числе психомоторных реакций), относительно плацебо, при приеме модафинила. Причем, серьезных побочных эффектов выявлено не было, только у некоторых пациентов проявлялись кратковременные (от слабых до умеренных) головные боли, а также иногда наблюдались скоротечные эпизоды бессонницы. В целом, модафинил имеет сильнейший терапевтический эффект по сравнению с другими препаратами, а также имеет низкую потенциальную опасность. Стандартная дневная доза колеблется в пределах от 200 до 400 мг, хотя при тяжелых случаях бессонницы требуются более высокие дозы. **Армодафинил** – это R-изомер модафинила также одобренный для лечения сильной сонливости. Среди побочных эффектов отмечаются головная боль, тошнота и бессонница.

Агонисты ГАМК-А и мелатониновых рецепторов. Лечение бессонницы обычно включает комбинацию поведенческих и фармакологических подходов. Наиболее часто прописываемые препараты при бессоннице – это модуляторы работы ГАМК-А типа рецепторов. ГАМК-А рецепторы существуют в виде гетеропентамеров, состоящих из двух α , двух β и одной γ субъединиц. Эти рецепторы распространены в головном мозге, таламусе и гипоталамусе, т.е. в регионах, на которые направлены способствующие бодрствованию системы. На ГАМК-А рецепторы воздействуют седативные (гипногенные) препараты, такие как бензодиазепины, барбитураты, нейростероиды, этанол, общие анестетики (например, изофлуран, пропофол). **Барбитураты** селективно усиливают активность ГАМК-А рецепторов **бугорково-сосцевидных ядер**, именно в данной области оканчиваются ГАМК-эргические проекции нейронов вентролатерального преоптического ядра. То есть барбитураты, традиционно считавшиеся неселективными «депрессантами» ЦНС, имеют значительную нейроанатомическую избирательность. Однако барбитураты, избавляя человека от маеты долгого засыпания, подавляют быстрый сон. Часто после барбитуратов утром голова бывает тяжелой, человек взбадривает себя крепким чаем или кофе, а сочетание барбитуратов с тонизирующими веществами еще сильнее **подавляет быстрый сон**. Есть такие формы нарушений сна, которым свойствен избыток быстрого сна, и тогда употребление снотворных ничего плохого в структуру сна не внесет. Но чаще всего людям не хватает именно быстрого сна, и в этих обстоятельствах «таблетки» приносят столько же пользы, сколько и вреда.

Бензодиазепины были разработаны в 1960 годах и быстро нашли применение в клинике (хлордиазепоксид/либриум и диазепам/валиум). Эти вещества были более эффективны, чем барбитураты и имели меньше побочных эффектов (среди которых нарушение памяти и длительная сонливость). Эффект бензодиазепинов, как и барбитуратов, также частично связан с модуляцией ГАМК-А рецепторов в бугорково-мамиллярных ядрах. Бензодиазепины действуют как аллостерические модуляторы ГАМК-А рецепторов. Они связываются с участком между α и γ субъединицами

рецепторов, включающих $\gamma 2$ и любую из $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$ субъединиц. Поскольку ГАМК-А рецепторы распределены по всему мозгу и бензодиазепины могут влиять на множество субтипов ГАМК-А рецепторов, специфичный сайт действия бензодиазепинов сложно определить. Бензодиазепины могут влиять на рецепторы в вентролатеральном преоптическом ядре, ускоряя наступление сна, а также действовать более **глобально** облегчая ингибиторную ГАМК-эргическую передачу. Так, под влиянием мидазоламина усиливается опосредованное ГАМК торможение нейронов голубого пятна и резко снижается освобождение норадреналина на нейроны префронтальной коры.

Дозы агонистов ГАМК-А рецепторов, не вызывающие анестезии, индуцируют появление медленных волн на ЭЭГ и увеличивают мощность дельта волн, также усиливается экспрессия c-Fos в ГАМК-эргических нейронах **вентролатеральной преоптической области** (отражает их повышенную активность). При этом экспрессия c-Fos наоборот подавляется в нейронах бугорково-мамиллярных ядер и коры больших полушарий. В высоких дозах агонисты ГАМК-А рецепторов вызывают анестезию и подавляют электрическую активность нейронов коры и подкорковых структур наблюдаемую на ЭЭГ (снижая и частоту, и амплитуду колебаний) и экспрессию c-Fos во всем мозге. Инъекции антагонистов ГАМК-А рецепторов в бугорково-мамиллярные тела блокирует гипнотический эффект произведенный системным введением пентобарбитала, мусцилола, пропофола. Поскольку агонисты ГАМК-А рецепторов только умеренно активируют нейроны вентролатеральной преоптической области, но сильно подавляют экспрессию c-fos в бугорково-мамиллярных телах, седативный эффект этих лекарств может главным образом опосредоваться ингибированием гистаминэргических нейронов **бугорково-мамиллярных тел**. Мутации в $\alpha 1$ -субъединице ГАМК-А рецепторов, в значительной степени ослабляют седативный (гипнотический) эффект бензодиазепинов, тогда как анксиолитическое действие (подавление страха) связано с $\alpha 2$ -субъединицей.

Прием бензодиазепинов зачастую приводит к серьезным нарушениям когнитивных функций мозга и потенциально может привести к развитию зависимости. При прекращении приема данных веществ зачастую возникают **симптомы отмены** (рикошетная бессонница, беспокойство, раздражительность, расстройства ЖКТ), особенно если препарат принимался долгое время или в высокой дозе. Это вынудило вести поиск новых препаратов, способствующих сну и не имеющих побочных эффектов. Учитывая связь гипнотического влияния бензодиазепинов с $\alpha 1$ -субъединицей, были созданы препараты, селективно влияющие на ГАМК-А рецепторы, несущие **$\alpha 1$ -субъединицу**. Этот новый класс препаратов был назван «**z-препараты**», поскольку включал золпидем, залептон, зопиклон и эсзопиклон. Z-препараты обладают высокой специфичностью к $\alpha 1$ -субъединице и отличаются между собой по длительности действия. Зопиклон обладает продолжительным эффектом и применяется для индукции и поддержания сна, а залептон имеет очень короткий период действия, поэтому используется только для индукции сна. Однако $\alpha 1$ субъединица ГАМК-А адернорецепторов

является наиболее широко распространенной субъединицей в мозге, поэтому данные препараты также имеют много нежелательных эффектов.

Новый гипнотический препарат **габоксадол** является агонистом экстрасинаптических ГАМК-А рецепторов, т.е. частичный агонист ГАМК-А рецепторов (не всех). Он усиливает выраженность NREM сна и дельта ритм, но в отличие от многих агонистов ГАМК-А рецепторов **не подавляет REM-сон**. Предположительно габоксадол действует через активацию нейронов **вентролатеральной преоптической области**, а ее повреждение сильно ослабляет седативный эффект агента. Клинические испытания подтвердили эффективность габоксадола, быстро облегчающего засыпание, усиливающего интенсивность сна и снижающего число пробуждений, не действуя на когнитивные способности, как молодых, так и пожилых здоровых людей. По сравнению с бензодиазепинами и другими ГАМК-А-агонистами, габоксадол характеризуется низкой аффинностью для $\alpha 1$ субъединиц этих рецепторов. Габоксадол связывается с ГАМК-А рецепторами, содержащими $\alpha 4$ и δ субъединицы и преимущественно локализирующиеся экстра- и пресинаптически. Этот тип ГАМК-А рецепторов обеспечивает тоническое ингибирование в гиппокампе, таламусе, коре полушарий. Пресинаптические ГАМК-эргические нервные окончания, локализирующиеся в вентролатеральной преоптической области (также как в прелимбическом кортексе и латеральной перегородке), содержат $\alpha 4\delta$ ГАМК-А рецепторы, поэтому габоксадол действуя через эти рецепторы, может уменьшать секрецию ГАМК и усиливать активность нейронов вентролатеральной преоптической области.

Гормон шишковидной железы - мелатонин вовлечен в инициацию и поддержание сна (см. выше). Мелатонин обладает гипнотическими свойствами и облегчает слабые формы бессонницы, а также нарушение сна после перелетов через часовые пояса. Мелатонин разрешен к коммерческому использованию в качестве пищевой добавки. Недавно допущенный к применению агонист MT1/MT2 мелатониновых рецепторов **рамельтеон** является альтернативным препаратом для лечения бессонницы, характеризующейся сложностями с засыпанием. Рамелтеон имеет в 3-16 раз большую аффинность к мелатониновым рецепторам, чем мелатонин, и больший период жизни. Рамелтеон не имеет побочных эффектов в дозе в 20 раз превышающей рекомендуемую. Этот препарат значительно снижает толерантность ко сну и увеличивает общее время сна у взрослых пациентов, страдающих хронической бессонницей. Другой агонист мелатониновых рецепторов, начавшийся применяться в клинической практике — **агомелатонин** улучшает сон (стабильность) и облегчает засыпание у пациентов, страдающих депрессией. Агомелатонин имеет большую аффинность к MT рецепторам, а также действует как антагонист 5HT2C рецепторов серотонина, снижая беспокойство и способствуя сну.

MT1 и MT2 рецепторы локализованы в супрахиазматических ядрах и необходимы для поддержания циркадности цикла сон-бодрствование. Оба типа рецепторов MT1 и MT2 играют роль в индукции сна. Сигналы об освещении из сетчатки стимулируют СХЯ, которые через дорсомедиальный

гипоталамус разнонаправлено регулируют способствующие сну (подавляют) и бодрствованию (активируют) регионы мозга. При стимуляции MT1 рецепторов СХЯ угнетаются разряды в СХЯ, в результате снимается ингибирование с ускоряющих сон нейронов вентролатерального преоптического ядра, и подавляются возбуждающие сигналы к способствующим бодрствованию регионам (особенно, голубому пятну).

Другие, влияющие на сон препараты. Туберкулоамилярные ядра посылают диффузные гистаминэргические проекции к коре полушарий, где действуют на H1-рецепторы. Антигистаминные препараты первого поколения (проникают через гематоэнцефалический барьер) блокировали эти рецепторы и поэтому вызвали сильные седативный и гипнотический эффекты. У людей под влиянием **антагониста H1-рецепторов** дифенгидрамина вначале усиливается сонливость и ускоряется засыпание, снижается скорость психомоторных реакций, но через четыре дня приема эти эффекты исчезают (это говорит о развитии толерантности). Освобождение гистамина модулируется **ингибиторными H3 ауторецепторами**, локализованными на гистаминэргических нервных терминалах. Агонисты H3 рецепторов имеют седативный (гипногенный) эффект, а антагонисты - наоборот. Предполагается, что селективные **антагонисты H3 гистаминовых рецепторов** (ципроксифан, тиоперамид) могут быть использованы для лечения сильной дневной сонливости.

Стимулирующий эффект норадреналинэргических волокон, берущих начало из голубого пятна, частично связан с прямой активацией $\alpha 1$ -адренорецепторов кортикальных нейронов и опосредован выключением вентролатерального преоптического ядра, через ингибиторные $\alpha 2$ -адренорецепторы. Однако дексаметомидин вызывает сонливость, активируя ингибиторные **$\alpha 2$ -адренорецепторы нейронов голубого пятна**, в результате ослабляется освобождение норадреналина на вентролатеральное преоптическое ядро гипоталамуса. Подобный эффект имеют и такие агонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов, как клонидин, лофексидин. Таким образом, стимуляция $\alpha 2$ -адренорецепторов нейронов вентролатерального преоптического ядра, препятствует сну, тогда как активация $\alpha 2$ -адренорецепторов (ауторецепторов) нейронов голубого пятна, ему способствует (последний эффект превалирует).

Хотя давно известно о долговременном усилении внимания под влиянием психостимулторов (таких как амфетамины, метилфенидат, кокаин), повышающих эффективность дофаминэргической передачи в ЦНС, только небольшое количество современных исследований посвящено дофаминэргической регуляции цикла сон/бодрствование. Дофаминэргические нейроны вентрального покрышечного пространства (ВПП) среднего мозга вовлечены в поддержание бодрствования. Как при болезни Паркинсона, которая ведет к гибели части этих нейронов, так и при воздействии **агонистов D2-дофаминовых рецепторов** (ситуация обратная паркинсонизму) наблюдается появление сильной дневной сонливости. В последнем случае под действием D-2-агонистов возбуждаются **ингибиторные ауторецепторы нейронов ВПП**, в итоге активность ВПП подавляется. Поддерживающий

бодрствование эффект дофаминэргических нейронов ВПП может быть связан со стимуляцией дофамином через **D1 дофаминовые рецепторы** нейронов **голубого пятна**. Возможно модафинил (см. выше) способен активировать нейроны голубого пятна, подавляя обратный захват дофамина, потенцируя его эффект в «meso-coerulean» синапсах. Кроме того, дофаминэргические нейроны способны возбуждать **орексиновые нейроны**. Уменьшение активности дофаминэргических нейронов, расположенных на границе средний мозг – гипоталамус (пространство A11), которые иннервируют спинной мозг через диенцефалоспинальный путь, вовлечено в патогенез синдрома беспокойных ног. В случаях обоих парасомний при лечении назначаются агонисты дофамина.

Серотонинэргические (5-гидрокситриптаминэргические/5HT) нейроны, локализованные в ядре шва ствола мозга, также формируют систему, способствующую бодрствованию (см. выше). 5HT2A и 5HT2C рецепторы вовлечены в регуляцию бодрствования со стороны серотонинэргических нейронов. **Активация 5HT2A рецепторов усиливает бодрствование**, тогда как антагонисты 5HT2A рецепторов (например, кетансерин) обладают гипногенным действием. Некоторые **антагонисты 5HT2A рецепторов** (эпливансерин, прувансерин) рассматриваются как лекарственные средства, которые потенциально можно применять при лечении бессонницы. **Стимуляция 5HT2C рецепторов** обладает **сомногенным эффектом**: поскольку под их влиянием активируются ГАМК-эргические интернейроны ствола мозга, ингибирующие способствующие бодрствованию регионы (голубое пятно, ВПП). Соответственно, антагонисты 5HT2C рецепторов (агомелатин) усиливают активность голубого пятна и ВПП, что способствует бодрствованию.

Антидепрессанты иногда также используются для лечения бессонницы. Пациенты, страдающие депрессией, обычно имеют нарушения сна, и антидепрессанты улучшают характер сна. Хотя антидепрессанты имеют и нежелательные эффекты на циклы сон-бодрствование, от сонливости до бессонницы (зависит от типа антидепрессанта). Сонливость и седативный эффект обычно являются следствием применения **трициклических антидепрессантов** (десипрамин, имипрамин, амитриптилин). **Ингибиторы моноаминоксидазы** и селективные блокаторы захвата серотонина (флуоксетин, сертралин, циталопрам) могут вызывать бессонницу и снижать качество сна (дробление на периоды, снижение доли REM-сна). Наиболее часто прописываемый при бессоннице антидепрессантом является тразодон, который является слабым ингибитором обратного захвата серотонина и антагонистом 5HT1A, 5HT1C, 5HT2 и α -адренорецепторов. Этот препарат улучшает засыпание, немного увеличивает длительность сна и снижает количество просыпаний ночью. Однако он подавляет REM сон.

В арсенале медицины имеются не только лекарственные препараты. Установить первопричину невроза, выявить особенности личности пациента, выбрать лечение, врачу помогает простая психотерапевтическая беседа. Все начинается с такой беседы и все кончается ею. Возможно,

человеку не нужна никакая «химия», а достаточно будет пройти в клинике курс гипнотерапии, а может быть заняться специальной аутогенной тренировкой. Психотерапия вообще занимает первое место среди способов борьбы с неврозами. Вы знаете о себе многое, но не все. А в этом «остатке» часто и прячется причина невроза, тот толчок, с которого все и началось. Но даже если вы и помните его, болезнь может помешать вам правильно его оценить. Словом, ум хорошо, а два лучше, в чем вы сразу и убедитесь, побеседовав с врачом. Если вам предложат заняться аутогенной тренировкой - замечательно. Вас научат расслаблять мышцы, управлять своим дыханием, изменять температуру кожи рук. Научившись всему этому, вы без труда сможете вызвать у себя состояние пониженного бодрствования с преобладанием альфа-ритма, состояние, в котором исчезает всякое эмоциональное напряжение, и таким образом избавитесь от проблемы мучительного засыпания. Есть люди, которые благодаря **аутогенной тренировке** заставляют себя спать днем 10-15 минут.

Возможности воздействия на сон следует искать не только в аптеке и не столько в аптеке. Организация правильного ритма дня - лучшая подготовка ко сну; особенно это касается вечерних часов. Эмоциональное напряжение должно быть снято любой ценой. Если вы хорошо спите после прогулки, гуляйте перед сном, если плохо - не гуляйте. Одного теплая ванна усыпляет, другого бодрит. Есть люди, которые ни за что не станут есть после восьми вечера: они боятся поправиться. Прекрасно, но есть немало людей, у которых аппетит разыгрывается только к вечеру: если они не поужинают как следует, они не заснут. Что ж, пусть ужинают, беды в этом нет, лишь бы не нарушался общий баланс калорий: придется воздерживаться от обильного обеда и плотного завтрака.

Тысячи людей привыкли засыпать с книгой. Они портят себе глаза, конечно, но они сохраняют себе сон и нервную систему. Да и когда, по совести говоря, нам еще читать, как не в постели? Нейрофизиологи, кстати, доказывают, что утомление мышц, двигающих глазные яблоки, способствует сну: центры, управляющие этими мышцами, соседствуют с регуляторами сна и бодрствования.

Есть люди, засыпающие только при определенном положении тела, например на правом боку. Есть даже такие, кто ставит свою кровать так, чтобы голова была обращена к определенной части света. Ритуальных актов, совершаемых перед сном, множество. Их распространенность так же не случайна, как не случайно и то, что почти все, кто жалуется на сон, не соблюдают никаких ритуалов. Вспомните, что вы делали перед сном в юности, вернитесь к своим ритуалам и привычкам, это лучшее снотворное, это ведь великий волшебник - условный рефлекс!

Каждому организму присущ свой циркадный ритм. Есть люди, которые просыпаются рано и встают рано, и утром у них пик работоспособности и бодрости; и есть люди, которые лишь ко второй половине дня стряхивают с себя остатки сна. Они с удовольствием работают вечером и засыпают поздно.

Все человечество делится на таких «жаворонков» и «сов». В идеале люди должны были бы подбирать себе работу и все прочие занятия, ориентируясь на свой ритм, но во многих случаях это не получается, и люди от этого страдают, и их работа заметно проигрывает.

Заключение

Вначале, мы посетовали на то, что треть нашей жизни теряется на сон. Теперь мы убедились, что это не потерянное время. Сон - одна из важнейших жизненных потребностей, а хороший сон - залог активного бодрствования и жизни. С такой же уверенностью можно сказать, что активное бодрствование - залог хорошего сна. Кто спит в меру своей потребности, тот времени не теряет. Прежде чем думать, правильно ли мы спим, стоит подумать над тем, правильно ли мы бодрствуем. Окинем взглядом свое бодрствование: все ли там благополучно? Все ли мы делаем для того, чтобы жизнь наша была насыщенной и интересной? Развиваем ли мы должным образом свои дарования, осуществляем ли свои мечты? Тут, безусловно, есть над чем подумать.

Нельзя не заметить, что из трех третей жизни двум, протекающим в состоянии бодрствования, уделено не так уж много внимания. Что это - недооценка этого состояния? Вовсе нет.

Каждый из нас живет в мире людей не во сне, а наяву. Все, что мы делаем, мы делаем в состоянии бодрствования, а не сна. Это так очевидно и привычно, что как-то само собой состояние бодрствования стали считать главной частью человеческой жизни. А сон представлялся загадочным, даже мистическим состоянием, играющим в системе наших жизненных ценностей не очень понятную, но явно второстепенную роль. Однако, как вы смогли убедиться, это не так.

Таким образом, бодрствование определяет характер сна, а полноценный сон - важное условие успешной деятельности в состоянии бодрствования. Бодрствование и сон неразрывны.

Основная литература

1. Ковальзон В.М. Основы сомнологии : физиология и нейрохимия цикла "бодрствование-сон" // Москва, Издательство "Бином. Лаборатория знаний". 2011. 239с.
2. Datta S. Cellular and chemical neuroscience of mammalian sleep // *Sleep Med.* 2010. Vol. 11. # 5. P. 431-440.
3. Diekelmann S., Born J. The memory function of sleep // *Nature.* 2010. Vol. 11 P.114-126
4. Stickgold R., Walker M. The Neuroscience of Sleep // Elsevier. 2009. 374p.

Дополнительная литература

1. Ковальзон В.М. Обучение и сон // *Природа.* 2009. № 7. С.3-11.
2. Arrigoni E., Mochizuki T., Scammell T.E. Activation of basal forebrain by orexin/hypocretin neurons: orexin international symposium // *Acta Physiol.* 2010. Vol. 198. # 3. P. 223-235.
3. Bjorness T.E., Greene R.W. Adenosine and sleep // *Current Neuropharmacology.* 2009. Vol. 7. P. 238-245.
4. Brown E.N., Lydic R., Schiff N.D. General anesthesia, sleep and coma // *The new England journal of medicine.* 2010. Vol. 363. P.2638-2650.
5. Cirelli C. The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans // *Nature.* 2009. Vol. 10. P.549-560.
6. Eckel-Mahan L.K., Storm D.R. Circadian rhythms and memory: not so simple as cogs and gears // *EMBO reports.* 2009. Vol. 10. # 6. P. 584-591.
7. Espana R.A., Scammell T.E. Sleep neurobiology from a clinical perspective // *Sleep.* 2011. Vol. 34. # 7. P.845-858.
8. Hobson A.J. REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness // *Nature.* 2009. Vol. 10. P.803-814.
9. Imeri L., Opp M.R. How (and why) the immune system makes us sleep // *Nature.* Vol. 10. P.199-210.
10. Krueger J.M., Rector D.M., Roy S., Van Dongen H.P.A., Belenky G., Panksepp J. Sleep as a fundamental property of neuronal assemblies // *Nature Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 9. # 12. P. 910-919.
11. Lin J-S., Anaclet C., Sergeeva O.A., Haas H.L. The waking brain: an update // *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2011. Vol. 68. P.2499-2512.
12. Meerlo P., Mistlberger R.E., Jacobs B.L., Heller H.C., McGinty D. New neurons in the adult brain: The role of sleep and consequences of sleep loss // *Sleep Med Rev.* 2009. Vol. 13. # 3. P. 187-194.
13. Mignot E. Why we sleep the temporal organization of recovery // *Plos Biol.* 2008. Vol. 6. # 4. P. 661-669.
14. Mitchell H.A., Weinshenker D. Good Night and good luck: norepinephrine in sleep pharmacology // *Biochem Pharmacol.* 2010. Vol. 79. # 6. P. 801-809.
15. Naidoo N. Cellular stress/The unfolded protein response: relevance to sleep and sleep disorders // *Sleep Med Rev.* 2009. Vol. 13. # 3. P. 195-204.
16. Pace-Schott E.F., Hobson J.A. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks // *Nature.* 2002. Vol. 3. P.591-605.
17. Paul N.K., Saafir T.B., Tosini G. The role photoreceptor in the regulation of circadian rhythms // *Rev Endocr Metab Disord.* 2009. Vol. 10. # 4. P. 271-278.
18. Pellerin L, Bouzier-Sore AK, Aubert A, Serres S, Merle M, Costalat R, Magistretti PJ Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update // *Glia.* 2007. Vol. 55. P. 1251-1262.
19. Scharf M.T., Naidoo N., Zimmerman J.E., Pack A.I. The energy hypothesis of sleep revisited // *Prog Neurobiol.* 2008. Vol. 86. # 3. P.264-280.
20. Szabadi E. Drug for sleep disorders: mechanisms and therapeutic prospects // *Brithish J. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 61. # 6. P. 761-766.

21. Torterolo P., Lagos P., Monti J.M. Melanin-concentrating hormone: a new sleep factor? // *Frontiers in Neurology*. 2011. Vol. 2. P. 1-12.
22. Van der Helm E., Walker M.P. Overnight therapy? Role of sleep in emotional brain processing. *Psychol Bull.* 2009. Vol. 135. # 5. P. 731-748.
23. Walker MP. Sleep, memory and emotion // *Prog Brain Res.* 2010. Vol. 185. P. 49-68.
24. Zawilska J.B., Skene D.J., Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms // *Pharmacological Reports*. 2009, Vol. 61. P. 389-410.

Контрольные вопросы

Следующие вопросы подобраны, чтобы помочь оценить собственное понимание материала, изложенного в пособие, и обратить ваше внимание на значительные аспекты физиологии сна.

1. Определение сна.
2. Характерные черты медленной фазы сна (дремота, легкий сон, умеренно глубокий и глубокий сон): электроэнцефалограмму, электроокулограмму, электромиограмму.
3. Происхождение ритмов ЭЭГ в медленную фазу сна (дельта ритм, сонные веретена, рябь)
4. Мозговая электрическая активность и состояние организма в фазу быстрого сна.
5. Чередование фаз сна, сонный цикл (гипнограмма) и продолжительность сна.
6. Состояние бодрствования и активирующие системы мозга, медиаторы бодрствования.
7. Функция орексинэргических нейронов в регуляции цикла сон-бодрствование. Нарколепсия.
8. Механизм инициации и поддержания медленной фазы сна. Нейрональные метаболиты и соматолиберин. Сонные веретена и деафферентация коры полушарий. Роль нейронов вентрального преоптического ядра.
9. Механизм быстрого сна. Генераторы признаков REM-сна. Аминоэргический и холинэргический тонус. Роль каинатных, NMDA и ГАМК-В рецепторов холинэргических нейронов моста. Механизм атонии. Значение мелатонин концентрирующего гормона в регулировании сна
10. Механизм смен фаз сна. Пробуждение.
11. Сон как локальный процесс. Соноподобное состояние и бодрствование мозговых колонок. Сон регулирующие субстанции их образование.
12. Взаимосвязь циркадных ритмов и сна. Значение супрахиазматических ядер, субпаравентрикулярных зон и дорсомедиальных ядер гипоталамуса, внутренних фоточувствительных ганглионарных нейронов сетчатки в регуляции цикла сон-бодрствование. Циркадные гены.

13. Ритм продукции мелатонина и его функции. Влияние на сон.
14. Калиевые ионные каналы в механизме сна.
15. Возрастные изменения сна. Последствия депривации сна.
16. Связь сна с энергетическим обменом. Роль аденозина и гликогена в регуляции сна. Гипотеза лактатного транспорта. Влияние депривации сна на метаболизм мозга: окислительное фосфорилирование, продукцию акутивных форм кислорода, функционирование белков-разобщителей.
17. Роль системы шаперонов в контроле длительности сна. Значение сна в поддержании гомеостаза нейронов.
18. Понятие о памяти. Кратковременное и долговременное депо памяти. Синаптическая пластичность: феномены долговременной потенциации и депрессии.
19. Значение сна в процессах памяти. Роль NREM и REM сна. Связь ЭЭГ NREM сна (дельта ритма, ряби, сонных веретен) и REM сна (тетта-ритм, PGO-волны) с памятью. Системная и синаптическая консолидации. Гипотеза «синаптического гомеостаза».
20. Нейрофизиологические механизмы сновидений. Значение различных участков коры полушарий в создании снов.
21. Связь сна и эмоций. Консолидация эмоциональной памяти. Влияние нарушений сна на аффективное состояние человека. Посттравматический синдром, депрессия и REM-сон.
22. Значение иммунной системы в регуляции сна. Влияние цитокинов на сон. Последствия лишения сна на иммунитет.
23. Возможность применение физических упражнений для коррекции нарушений сна.
24. Патологии сна: бессонница, фатальная семейная бессонница, нарколепсия, летаргический сон, фрагментация сна, синдром беспокойных ног, заболевание посменной работы.
25. Фармакологическая коррекция сна: гипногенные агенты (барбитураты, бензодиазепины, z-препараты, габоксадол, рамелтеон) и способствующие бодрствованию препараты (кофеин, амфетамины, модафинил). Иные влияющие на сон препараты.

Темы для рефератов и самостоятельной работы.

1. Сон и гибернация. Феномен летаргического сна.
2. Изменения сна, связанные с беременностью, и способы их коррекции.
3. Сон и стресс. Влияние гормонов стресса на сон.
4. Сон в течение развития человека: от эмбрионального периода до старости.
5. Новые препараты для лечения патологий сна, механизмы их действия.
6. Функционирование вегетативной нервной системы и висцеральных органов во сне.
7. Влияние нейродегенератных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия) на сон.

8. Воздействие курения, алкоголизма и употребления наркотиков на цикл-сон бодрствование.
9. Острая и хроническая депривация сна: последствия.
10. Физиологические основы сновидений. О чем говорят сны: физиологические и психологические теории. Ночные кошмары.
11. Цикл сон-бодрствование во время инфекционных заболеваний. Взаимоотношение сна и иммунитета.
12. Влияния режима умственной и физической активности на сон. Нефармакологические приемы коррекции нарушений сна.
13. Дыхание во время сна. Сонное апноэ. Храп.
14. Регуляция сна эндогенными гормонами и пептидами. Механизмы.
15. Теории, объясняющие механизм смены фаз сна и наступление бодрствования.
16. Эмоциональный процессинг и сон.
17. Связь цикла сон – бодрствование и метаболизма организма.
18. Происхождение электрической активности мозга.

Тестовый контроль.

1. Признаки начальной стадии сна (дремота) по ЭЭГ:
 - А. альфа-ритм замещается тета-волнами, могут регистрироваться острые вертексные волны, изредка наблюдается гипнагогическая гиперсинхрония (внезапно появляющиеся вспышки высокоамплитудных ритмических тета или дельта волн, длительностью 2-8 с)*.
 - Б. доминируют тета-волны и появляются сонные веретена и К-комплексы
 - В. высокоамплитудные дельта колебания
2. Признаки второй стадии медленного сна (неглубокий сон) по ЭЭГ:
 - А. высокоамплитудные дельта колебания.
 - Б. доминируют тета-волны и появляются сонные веретена и К-комплексы *
 - В. регистрируются острые вертексные волны, изредка наблюдается гипнагогическая гиперсинхрония (внезапно появляющиеся вспышки высокоамплитудных ритмических тета или дельта волн, длительностью 2-8 с).
3. Признаки третьей и четвертой стадий медленного сна по ЭЭГ:
 - А. регистрируются острые вертексные волны, изредка наблюдается гипнагогическая гиперсинхрония (внезапно появляющиеся вспышки высокоамплитудных ритмических тета или дельта волн, длительностью 2-8 с).
 - Б. доминируют тета-волны и появляются сонные веретена и К-комплексы
 - В. высокоамплитудные дельта колебания*.
4. В какую стадию сна чаще всего отмечают ночные страхи, и снохождение:
 - А. Медленный сон первая стадия
 - Б. Быстрый сон.

- В. Медленный сон четвертая стадия*
 - Г. Медленный сон третья стадия.
 - Д. Медленный сон вторая стадия.
5. С какими структурами мозга связано возникновение сонных веретен:
 - А. Изменение активности таламического ретикулярного ядра*.
 - Б. Гиппокамп
 - В. Коровые нейроны
 6. С какими структурами мозга связано возникновение остроконечных пульсирующих волн (рябь):
 - А. Нейроны коры
 - Б. Гиппокамп*
 - В. Изменение активности ядер таламуса.
 7. С чем связан феном возникновения “ряби”:
 - А. С возникновением хоровой (синхронной) активности корковых нейронов.
 - В результате наложения электрических постсинаптических сигналов от многих нейронов возникают высокоамплитудные низкочастотные колебания
 - Б. С изменением активности таламического ретикулярного ядра
 - В. С реактивацией нейронных ансамблей, которые были активны в предшествующий сну период бодрствования*
 8. Признаки пятой стадии сна по ЭЭГ:
 - А. Высокоамплитудные дельта колебания
 - Б. ЭЭГ десинхронна, появляются колебания альфа и бета диапазона, пилообразные волны.*
 - В. Доминируют тета-волны и появляются сонные веретена и К-комплексы
 9. В ходе какой стадии сна могут быть зарегистрированы понто-геникуло-окципитальные волны:
 - А. В ходе четвертой.
 - Б. В ходе пятой стадии.*
 - В. В ходе второй.
 10. Какова природа возникновения понто-геникуло-окципитальных волн:
 - А. Изменение активности ядер таламуса
 - Б. Интенсивная синхронная вспышечная активность структур ствола мозга.*
 - В. Изменение активности таламического ретикулярного ядра
 11. Какова продолжительность сна у взрослых, новорожденных и пожилых людей:
 - А. 6-8, 12-16, 4-6 часов*
 - Б. 6-8, 4-6, 12-16 часов
 - В. 12-16, 6-8, 4-6 часов

12. У какой возрастной группы выраженность REM сна максимальна:
 А. У пожилых
 Б. У людей среднего возраста.
 В. У грудных детей*
13. Где располагается центральная система бодрствования:
 А. В латеральном гипоталамусе*
 Б. В базальных ганглиях
 В. В ствол мозга
14. Какой пептид секретируют клетки «центра» бодрствования:
 А. Дофамин
 Б. Гипокретин*
 В. Гистамин
15. Какие медиаторы усиливает активность гипокретиновой системы:
 А. Норадреналин, серотонин
 Б. Глутамат.*
 В. Ацетилхолин
16. Какие медиаторы угнетают активность гипокретиновой системы:
 А. Норадреналин, серотонин*
 Б. Глутамат
 В. Гистамин
17. Активируя какой участок мозга гипокретиновые нейроны способствуют пробуждению:
 А. Гиппокамп
 Б. Базальное ядро переднего мозга*
 В. Ствол мозга
18. К чему приведет активация нейронов базального ядра переднего мозга агонистами глутамата:
 А. Усилению выраженности процессов бодрствования.*
 Б. Засыпанию.
 В. Усилению медленного сна.
19. К чему приведет действие аденозина на нейроны базального ядра переднего мозга:
 А. К переходу от медленноволнового сна к быстроволновому сну.
 Б. К засыпанию.*
 В. К пробуждению
20. Какой медиатора высвобождают нейроны голубого пятна:
 А. Ацетилхолин

- Б. Норадреналин*
 В. Глутамат
21. Катаплексия это:
 А. Симптом при котором у пациентов наблюдаются быстрые переходы из состояния бодрствования в состояние близкое REM-сну, с полной потерей мышечного тонуса*
 Б. Симптом гипсомнии.
22. Процесс засыпания это:
 А. Активный процесс.
 Б. Пассивный процесс*
23. Активация каких групп нейронов препятствует передачи сенсорной информации релейными клетками в кору полушарий:
 А. Таламоретикулярных*
 Б. Таламокортикальных
 В. Таламостволовых
24. Значение сонных веретён:
 А. В процессе функциональной деафферентации коры полушарий.*
 Б. В процессе переноса информации из гиппокампа и/или амигдалы в долговременное депо памяти в коре полушарий.
25. Активность каких структур мозга формирует вторую стадию медленного сна:
 А. Гиппокамп
 Б. Преоптическая/передняя область гипоталамуса, ГАМК-эргические нейроны базального региона и медианного преоптического ядра.*
 В. Кора полушарий
26. К чему приводит активация преоптической области гипоталамуса:
 А. К пробуждению.
 Б. К торможению поддерживающих бодрствование систем мозга*
 В. К началу быстрого сна
27. Где располагаются скопления нейронов, ответственных за различные проявления быстрого (REM) сна:
 А. Гипоталамус
 Б. Ствол мозга*
 В. Базальные ядра
28. Где локализован центральный эндогенный циркадный пейсмекер:
 А. Ствол мозга
 Б. Супрахиазматические ядра гипоталамуса*

В. Гиппокамп

29. К чему приведет перерезка ретино-гипоталамического тракта:

- А. К пробуждению
- Б. К поведению, не регулируемому изменением освещенности.*
- В. К смене медленного сна быстрым

30. Что является одним из самых мощных сигналов управляющим циркадными ритмами млекопитающих:

- А. Среднесуточная освещенность*
- Б. Пищевое поведение
- В. Половое поведение

31. Что экспрессируют небольшая популяция ганглионарных клеток сетчатки, формирующих ретино-гипоталамический тракт:

- А. Аррестин
- Б. Меланопсин*
- В. Мелатонин

32. Какое вещество в клетках сетчатки у человека отвечает за фотопериодичность:

- А. Аррестин
- Б. Мелатонин
- В. Меланопсин*

33. Бессонница (инсомния) это:

- А. Это хроническое заболевание, характеризующееся чрезмерными приступами сонливости в течение дня
- Б. Заболевание сна, для которого типично состояние гипервозбуждения в результате стресса, активирующего гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось*
- В. Редкое аутосомально доминантное заболевание, характеризующееся уменьшением сонных веретен, фрагментацией сна, снижением общего времени сна, потерей циркадной регуляции сна, исчезновением дельта сна и проявлением REM-соноподобных состояний в период бодрствования

34. Фатальная семейная бессонница это:

- А. Заболевание сна, для которого типично состояние гипервозбуждения в результате стресса, активирующего гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось.
- Б. Редкое аутосомально доминантное заболевание, характеризующееся уменьшением сонных веретен, фрагментацией сна, снижением общего времени сна, потерей циркадной регуляции сна, исчезновением дельта сна и проявлением REM-соноподобных состояний в период бодрствования.*
- В. Это хроническое заболевание, характеризующееся чрезмерными

приступами сонливости в течение дня.

35. Нарколепсия это:

- А. Редкое аутосомально доминантное заболевание, характеризующееся уменьшением сонных веретен, фрагментацией сна, снижением общего времени сна, потерей циркадной регуляции сна, исчезновением дельта сна и проявлением REM-соноподобных состояний в период бодрствования.
- Б. Это хроническое заболевание, характеризующееся чрезмерными приступами сонливости в течение дня.*
- В. Заболевание сна, для которого типично состояние гипервозбуждения в результате стресса, активирующего гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось.

36. Медленный сон характеризуется:

- А. Снижением температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхания.
- Б. Повышением секреции гормона роста, половых гормонов и антител, снижением продукции АКТГ и кортизола.
- В. Протеканием в основном анаболических процессов.
- Г. Все выше перечисленное верно.*

37. Во время быстрого сна наблюдается:

- А. Нерегулярная частота сердечного ритма и дыхания, флуктуация температуры тела, отключение механизма дрожательного термогенеза, повышение температуры головного мозга, повышение артериального давления, общая мышечная атония.*
- Б. Повышение температуры тела, частоты сердечных сокращений и дыхания, артериального давления, увеличение мышечного тонуса,
- В. Снижение температуры тела, частоты сердечных сокращений и дыхания, мышечного тонуса, дрожь.

38. Для сонного цикла характерно:

- А. Увеличение доли медленного сна и снижение доли быстрого сна.
- Б. Уменьшение доли медленного сна и постепенное нарастание продолжительности быстрого сна, последний эпизод которого может достигать 1 часа.*
- В. Соотношение медленного и быстрого сна в течение сонных циклов не изменяется.

39. Как описать взаимосвязь стресса и гипокретиновой системы.

- А. При стрессе из нервных окончаний нейронов миндалины выделяется кортикотропин-освобождающий гормон на гипокретиновые нейроны, стимулируя их. Активация гипокретиновых нейронов вызывает повышение продукции кортизола и симпатического тонуса.*
- Б. При активации гипокретиновой системы гипоталамо-гипофизарная ось

стресса подавляется, а гормон стресса – кортизол – угнетает гипокретиновые нейроны.

В. Стресс не влияет на активность гипокретиновых нейронов.

40. Перечислите медиаторы и нейромодуляторы гипокретиновых нейронов:

А. Гипокретин, ГАМК, энкефалин.

Б. Гипокретины А и В, аспартат, эндорфин.

В. Орексины А и В, глутамат, динорфин, NARP.*

41. Мутантные мыши, нейроны которых не способны синтезировать норадреналин:

А. Сон укорачивается, становится дробным.

Б. Сон занимает большее количество времени, стресс в меньшей степени препятствует сну, для пробуждения требуются более сильные стимулы.*

В. Сон не изменяется, но животные становятся вялыми и теряют аппетит.

42. При бессоннице, вызванной вирусным энцефалитом:

А. Повреждаются нейроны голубого пятна и черной субстанции.

Б. Наблюдается гибель нейронов в латеральном гипоталамусе.

В. Повреждается вентролатеральное преоптическое ядро гипоталамуса.*

43. Роль соматолиберина в механизме сна:

А. Стимулирует гамкэргические нейроны вентролатерального преоптического ядра. Это усиливает индукцию и поддержания медленного сна.*

Б. Усиливает медленный и быстрый сон, угнетая активность моноаминоэргических нейронов.

В. Способствует быстрому сну, стимулируя повышение активности ацетилхолинэргических нейронов моста.

44. Признаки быстрого сна:

А. Быстрые движения глаз, повышение температуры тела, повышение мышечного тонуса, тета ритм ЭЭГ.

Б. Медленные движения глаз, подергивания, десинхронизация ЭЭГ, эрекция пениса и увеличение клитора.

В. Десинхронизация ЭЭГ, атония мышц, быстрые движения глаз, тета-ритм в гиппокампе, миоклонические подергивания, эрекция пениса и увеличение клитора, флуктуации кардиореспираторного ритма.*

45. Включение нейрональных сетей, отвечающих за проявление признаков REM сна, происходит:

А. При снижении активности аминокэргических нейронов (голубого пятна и ядер Шва) до минимального уровня и повышении активности холинэргических клеток (педункулопонтитного тегмента).*

Б. При повышении активности аминокэргических нейронов и снижении активности холинэргических клеток.

В. При снижении активности как аминокэргических так и холинэргических нейронов.

46. Переход из быстрого сна в состояние бодрствования связан с:

А. Активацией глутаматом AMPA рецепторов нейронов педункулопонтитного тегмента, в результате чего холинэргический тонус увеличивается до максимального уровня.

Б. Активацией глутаматом высокопороговых NMDA рецепторов нейронов педункулопонтитного тегмента, в результате чего холинэргический тонус увеличивается до максимального уровня.*

В. Активацией глутаматом ГАМК-В рецепторов нейронов педункулопонтитного тегмента, в результате чего холинэргический тонус увеличивается до максимального уровня.

47. Во время быстрого сна повышенная активность нейронов регистрируется:

А. Во всем мозге.

Б. В некоторых участках коры и структурах лимбической системы. При этом низкая активность наблюдается в ряде подкорковых регионов (например, контролирующих терморегуляцию, локомоцию, сенсорное восприятие).*

В. В коре полушарий и подкорковых структурах.

48. Каково значение мелатонин-концентрирующего гормона (МКГ):

А. МКГ, вырабатываемый нейронами латерального гипоталамуса, подавляет орексиновые нейроны и нейроны ядер шва, способствуя засыпанию и развитию быстрого сна.

Б. Способствует поглощению пищи и снижению интенсивности метаболизма, препятствуя истощению организма.

В. Увеличивает соотношение тонуса парасимпатической и симпатической нервной систем.

Г. Все утверждения верны.*

47. Во время бодрствования:

А. Во всех участках коры полушарий, регистрируются процессы характерные для бодрствования.

Б. Большинство участков коры «бодрствует», а в некоторых регионах наблюдается дельта активность, характерная для медленного сна.*

В. В половине регионов коры наблюдаются процессы, характерные для бодрствования, а в половине – для сна.

48. Соматолиберин, продуцирующийся нейронами, расположенными вокруг вентромедиального и перивентрикулярных ядер гипоталамуса:

А. Стимулирует нейроны вентролатерального преоптического ядра, ускоряя наступление и способствуя поддержанию медленного сна.*

Б. Стимулирует выработку гормона роста клетками гипофиза.

В. Увеличивает активность нейронов голубого пятна, усиливая бодрствование.

49. Большая нейрональная активность в течение бодрствования:

А. Стимулирует повышенную продукцию и накопление в нейрональных колонках аденозина, фактора некроза опухолей, интерлейкина 1, которые способствуют протеканию медленного сна.

Б. Вызывает быстрое истощение запасов гликогена в мозге (в астроцитах).

В. Усиливает и активирует систему шаперонов.

Г. Вышеперечисленные варианты верны.*

50. Супрахиазматические ядра влияют на сон:

А. Через дорсальный субпаравентрикулярный регион гипоталамуса.

Б. Через вентральный субпаравентрикулярный регион гипоталамуса и дорсомедиальное ядро гипоталамуса.*

Г. Напрямую иннервируя нейроны вентролатерального преоптического ядра и гипокретининовые нейроны латерального гипоталамуса.

51. Свет какой длины волны управляет фотопериодическими реакциями организма:

А. 620-740 нм (красный).

Б. 500-565 нм (зеленый)

В. 470-480 нм (синий).*

52. Ключевым ферментом, определяющим уровень мелатонина (фермент «мелатонинового ритма»), является:

А. Триптофан гидроксилаза.

Б. Серотонин-N-ацетилтрансфераза.*

В. Мелатонин синтетаза.

53. Синтез мелатонина:

А. Подавляется светом.

Б. Усиливается под влиянием норадреналина, освобождающегося из постганглионарных симпатических волокон нейронов верхнего шейного ганглия.

В. Стимулируется повышенной продукцией цАМФ и увеличением цитозольной концентрации ионов Са в пинеалоцитах.

Г. Все утверждения верны.*

54. Мелатонин:

А. Вовлечен в защиту нейронов от свободных радикалов.

Б. Способствует засыпанию и улучшает качество сна.

В. Потенцирует действие ГАМК, ингибирует повышение концентрации Са в нейронах.

Г. Все утверждения верны.*

55. Семейные (наследственные формы) перемещения фазы сна вперед (жаворонки) и ее задержки (совы):

А. Зачастую связаны с мутациями в циркадных генах (Per2 и Per3).*

Б. Обусловлены воспитанием.

В. Связаны с мутациями в генах кодирующих ионные каналы.

56. При мутации в генах калиевых каналов (Kv1.2, Kv3.1, Kv 3.3):

А. Увеличивается нейрональная возбудимость, наблюдается укорочение сна.*

Б. Снижается нейрональная возбудимость, наблюдается увеличение времени сна.

В. Нейрональная возбудимость увеличивается, продолжительность сна не изменяется.

57. С возрастом происходят следующие изменения сна:

А. Перемещение времени сна на более позднее время, затруднение засыпания, увеличение общего количества сна, относительное увеличение доли фазы глубокого сна, увеличение отдачи сна в ответ на депривацию сна.*

Б. Перемещение времени сна на более раннее время, затруднение засыпания, уменьшение общего количества сна, фрагментация сна, относительное увеличение доли фазы дремоты, снижение отдачи сна в ответ на депривацию сна.*

В. Перемещение времени сна на более раннее время, облегчение засыпания, общее количество сна не изменяется, фрагментация сна, относительное увеличение доли фазы быстрого сна, снижение отдачи сна в ответ на депривацию сна.

58. Роль астроцитов в регуляции сна:

А. Участвуют в инициации быстрой фазы сна.

Б. Подавляют медленную фазу сна.

В. Снижение запасов гликогена в астроцитах вызывает усиленное освобождение ими АТФ в синаптическую щель, где под влиянием экто-АТФаз из АТФ образуется аденозин, увеличивающий давление сна.*

59. Гипотеза лактатного шунта заключается в следующем:

А. Клетки гематоэнцефалического барьера захватывают глюкозу из крови и метаболизируют ее до лактата, который транспортируется в астроциты, где из лактата образуется АТФ, идущий на удовлетворение энергетических потребностей нейронов.

Б. Астроциты захватывают глюкозу из крови и метаболизируют ее до лактата, который транспортируется в нейроны, использующими лактат в качестве основного энергетического субстрата. Лактатный шунт используется во время бодрствования и активизируется при его продлении, а во сне закрывается.*

В. Во время бодрствования нейроны сами поглощают и метаболизируют глюкозу. На протяжении сна астроциты захватывают глюкозу из крови и метаболизируют ее до лактата, который транспортируется в нейроны, использующими лактат в качестве основного энергетического субстрата.

60. Реакция «ответной разборки белков», вызываемая лишением сна, заключается в:

- А. Запуске в клетке процесса разрушения белков и апоптоза.
- Б. Усиленной экспрессии шаперона BiP, запускающего ингибирование синтеза белка, деградацию неправильно свернутых белков и усиление процессов рефолдинга протеинов.*
- В. Стимуляции синтеза новых белков и разрушения старых белков.

61. Как правильно охарактеризовать связь активных форм кислорода (АФК) и цикла сон / бодрствование:

- А. Концентрация АФК сохраняется на относительно постоянном уровне в мозге на протяжении бодрствования и сна.
- Б. В состоянии бодрствования высокая продукция АФК сопровождается высокой активностью антиоксидантных систем, а в состоянии сна синтез АФК снижается и понижается активность антиоксидантных систем.
- В. Во время бодрствования происходит усиленная продукция АФК и накапливаются окисленные формы антиоксидантов, а во время сна усиливается мощность антиоксидантных систем и падает концентрация АФК.*

62. Увеличение в мозге экспрессии белков-разобщителей (UCP2, UCP5), снижающих продукцию АТФ и увеличивающих температуру клеток, наблюдается:

- А. Лишение сна в течение нескольких часов.*
- Б. Только длительное лишение сна (недели)
- В. Во время сна.

63. При снижении уровней глюкозы и лептина в крови, а также повышении концентрации грелина (гуморальные сигналы о голоде):

- А. Гипокретиновые нейроны снижают свою активность, в результате появляются сонные атаки.
- Б. Гипокретиновые нейроны увеличивают свою активность, и облегчается просыпание человека или затрудняется засыпание.*
- В. Снижается активность всех способствующих бодрствованию систем мозга.

64. Длительное лишение сна (несколько дней):

- А. Вызывает значительное снижение пролиферации, выживаемости, и образования новых нервных клеток в мозге.*
- Б. Вызывает снижение количества нейронов исключительно за счет усиления процессов гибели клеток, т.к. в зрелом мозге новые нейроны не образуются.
- В. Не влияет на количество нейронов в мозге, но снижает число астроцитов.

65. Консолидация памяти протекает в основном:

- А. В фазу бодрствования.
- Б. Во сне.*

В. В равной степени во сне и при бодрствовании.

66. Реактивация следа памяти это:

- А. Повторение пространственно-временного рисунка активности нейронов, регистрирующегося во время приобретения нового опыта, в последующий период.*
- Б. Процесс сознательного воспоминания прошлого события.
- В. Процесс перемещения памяти из кратковременного депо памяти в долговременное.

67. Во время медленного сна:

- А. Нейроны коры полушарий реактивируются, что ведет к реактивации соответствующих клеток в гиппокампе.
- Б. Одновременно реактивируются клетки гиппокампа и коры полушарий.
- В. Нейроны гиппокампа реактивируются, что ведет к реактивации соответствующих клеток в медиальной префронтальной коре полушарий.*

68. Реактивация нейронов гиппокампа возможна только в условиях:

- А. Низкого аминокергического тонуса, так как норадреналин и серотонин опосредует тоническое ингибирование нейронов CA3 и CA1 областей гиппокампа.*
- Б. Высокого холинэргического тонуса, так как ацетилхолин опосредует тоническое возбуждение нейронов CA3 и CA1 областей гиппокампа.
- В. Низкого холинэргического тонуса, так как ацетилхолин опосредует тоническое ингибирование нейронов CA3 и CA1 областей гиппокампа.*

69. Роль кортизола в реактивации нейронов гиппокампа:

- А. Кортизол в минимальных количествах в фазу медленного сна способствует реактивации, но при повышении его концентрации реактивация блокируется.*
- Б. Повышенная концентрация кортизола в фазу медленного сна способствует реактивации.
- В. Кортизол не влияет на реактивацию нейронов гиппокампа.

70. Амплитуда и крутизна дельта волн в неокортексе:

- А. Увеличивается у людей с возрастом.
- Б. Увеличивается, если перед сном происходило обучение. Эти изменения происходят локально в участках, вовлеченных в кодировании информации.*
- В. Уменьшается, если перед сном происходило обучение. Эти изменения происходят локально в участках, вовлеченных в кодировании информации.

71. Функция тета-ритма, регистрируемого в гиппокампе во время быстрого сна, заключается:

- А. В сортировке запечатленных событий: нейрональные сети, хранящие следы памяти о «давно» знакомых событиях, ослабляются, а сети,

кодирующие новые события, укрепляются.

Б. В сортировке запечатленных событий: нейрональные сети, хранящие следы памяти о новых событиях, ослабляются, а сети, кодирующие «давно» знакомые события, укрепляются.

В. В реактивации следов памяти.

72. Процесс синаптической консолидации (закрепление следа памяти на синаптическом уровне: образование новых синапсов, долговременное увеличение их силы, синтез молекул и увеличение экспрессии немедленных ранних генов и т.д.) протекает главным образом:

А. В фазу быстрого сна.*

Б. В фазу медленного сна.

В. На протяжении всего сна.

73. Глобально (из расчета на весь мозг) во время медленного сна:

А. Усиливаются процессы долговременной потенциации синаптической передачи.

Б. Ослабляются процессы долговременной депрессии синаптической передачи.

В. Усиливаются процессы долговременной депрессии синаптической передачи.*

74. В отдельных регионах переднего мозга, которые накануне были задействованы в кодировании информации, во время медленного сна в периоды восходящих фаз дельта-волн наблюдается:

А. Индукция и поддержание долговременной потенциации синаптической передачи.*

Б. Индукция долговременной депрессии синаптической передачи.

В. Поддержание долговременной депрессии синаптической передачи.

75. Высокий холинэргический тонус в период быстрого сна:

А. Угнетает активность ранних генов, поддерживает феномены долговременной синаптической потенциации в центральных синапсах.

Б. Угнетает активности ранних генов, поддерживает феномены долговременной синаптической депрессии в центральных синапсах.

В. Способствует усилению активности ранних генов, поддерживает феномены долговременной синаптической потенциации в центральных синапсах.*

76. Зрительные образы и двигательные компоненты в сновидениях связаны:

А. С активацией височной ассоциативной и двигательной (первичной и вторичной) коры полушарий, соответственно.*

Б. С активацией первичной зрительной и первичной двигательной коры полушарий, соответственно.

В. С активацией первичных и вторичных зрительных и двигательных зон

коры полушарий, соответственно.

77. Плохой контроль над сюжетом снов, а также принятие «невероятных» образов на веру связаны:

А. С деактивацией паралимбической коры в период быстрого сна.

Б. С деактивацией дорсолатеральной префронтальной коры в период быстрого сна.*

В. С активацией передней поясной извилины.

78. Положительный эффект эмоций на запоминание связан:

А. С активацией миндалины.

Б. С активацией вентролатеральной префронтальной коры (входящей в состав ассоциативной лимбической зоны)

В. С активацией адренэргической системы.

Г. Все утверждения верны.*

79. Лишение быстрого сна особенно сильно нарушает память:

А. Связанную с нейтральными эмоциями.

Б. Связанную с позитивными эмоциями.*

В. Связанную с негативными эмоциями.

80. У пациентов с глубокой депрессией наблюдается:

А. Затруднение засыпания, частные ночные пробуждения, увеличение продолжительности и числа эпизодов быстрого сна.*

Б. Затруднение засыпания, частные ночные пробуждения, уменьшение продолжительности и числа эпизодов быстрого сна.

В. Затруднение засыпания, частные ночные пробуждения, увеличение продолжительности медленного и быстрого сна.

81. При посттравматическом стрессе быстрый сон выступает в качестве:

А. Фактора, ослабляющего память о травмирующем событии, ослабляя его эффекты.

Б. Не имеет роли.

В. Повторителя травмирующего события, усиливая его эффекты.*

82. ЦНС узнает об активации иммунной системы организма через:

А. Вызванную цитокинами стимуляцию блуждающего нерва.

Б. Эффект циркулирующих в крови цитокинов на циркумвентрикулярные структуры ЦНС.

В. Активный транспорт цитокинов сквозь ГЭБ.

Г. Все утверждения верны.*

83. При многих инфекционных заболеваниях:

А. Наблюдается увеличение времени, проведенного в фазе медленного сна, но снижается доля быстрого сна.*

Б. Наблюдается уменьшение времени, проведенного в фазе медленного сна, но увеличивается доля быстрого сна.

В. Наблюдается увеличение времени, проведенного в обоих фазах сна.

84. Изменение структуры сна при инфекционных заболеваниях связано преимущественно:

А. С изменением температуры тела и мышечной активности.

Б. С влиянием продуктов жизнедеятельности бактерий на мозг.

В. С действием интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухолей на ЦНС.*

85. Регулярная физическая нагрузка:

А. Не меняет продолжительность сна, но увеличивает долю быстрого сна.

Б. Снижает общую продолжительность сна.

В. Увеличивает общую продолжительность сна, особенно сильно дельта сна.*

86. Механизм действия кофеина на сон обусловлен в основном:

А. Ингибированием действия аденозина (точнее А2-аденозиновых рецепторов) на нейроны ЦНС.*

Б. Стимулированием рианодиновых рецепторов нейронов.

В. Ингибированием NO-синтазы нейронов.

87. Действие амфетаминов на сон заключается в:

А. Облегчении освобождения ацетилхолина и ингибировании его обратного в нервные окончания, в результате усиливается бодрствование.

Б. Ингибировании действия ГАМК, в результате подавляются процессы торможения и усиливается бодрствование.

В. Облегчении освобождения моноаминов (норадреналина, серотонина, дофамина) и ингибировании обратного их захвата в нервные окончания, в результате усиливается бодрствование.*

88. Побочные эффекты амфетаминов:

А. Увеличение частоты сердечных сокращений, артериального давления, нервозность, анорексия.*

Б. Гипотония, гипотиреоз, остановка дыхания.

В. Уменьшение частоты сердечных сокращений, артериального давления, вялость, анорексия.

89. Влияние модафинила на сон вызвано:

А. Ослаблением активности орексиновых нейронов, бугорково-сосцевидных ядер, нейронов голубого пятна; увеличением активности вентролатеральной преоптической области

Б. Усилением активности орексиновых нейронов, бугорково-сосцевидных ядер, нейронов голубого пятна; снижением активности вентролатеральной преоптической области.*

В. Усилением активности орексиновых нейронов,; снижением активности вентролатеральной преоптической области, бугорково-сосцевидных ядер, нейронов голубого пятна.

90. Барбитураты в низкой концентрации:

А. Блокируют ГАМК-А рецепторы в мозге, способствуя медленному сну.

Б. Усиливают активность ГАМК-А рецепторов бугорково-сосцевидных ядер, подавляя гистаминоэргические нейроны, в итоге облегчают наступление медленного сна.*

В. Ингибируют адренорецепторы, увеличивая давление сна.

91. В высоких дозах барбитураты и бензодиазепины:

А. Вызывают анестезию, подавляют электрическую активность нейронов мозга, снижая амплитуду и частоту ЭЭГ волн.*

Б. Вызывают сон, усиливают дельта ритм ЭЭГ.

В. Вызывают усиление бодрствования, возбуждая активирующие системы ствола мозга.

92. Габоксадол усиливает сон:

А. Усиливая активность ГАМК-А рецепторов во многих регионах мозга.

Б. Усиливая активность ГАМК-А рецепторов, содержащих $\alpha 1$ субъединицу.

В. Усиливая активность экстрасинаптических ГАМК-А рецепторов пресинаптических ГАМК-эргических нервных терминалей в вентральной преоптической области.*

93. Агонист мелатониновых рецепторов рамелтеон:

А. Значительно снижает толерантность ко сну, увеличивает время сна у пациентов, страдающих бессонницей.*

Б. Усиливает выраженность быстрой фазы сна.

В. Увеличивает время бодрствования и толерантность ко сну.

94. Под влиянием антагонистов H1-адренорецепторов, проникающих через гематоэнцефалический барьер:

А. Затрудняется засыпание и нарушается сон.

Б. Увеличивается длительность быстрой фазы сна.

В. Усиливается сонливость и облегчается засыпание.*

95. Под влиянием агонистов D2-дофаминовых рецепторов:

А. Наблюдается усиление бодрствования, вследствие возбуждения D2-рецепторов нейронов голубого пятна.

Б. Наблюдается появление сильной дневной сонливости, вследствие возбуждения ингибиторных D2-рецепторов нейронов вентрального покрышечного пространства.*

В. Цикл сон/ бодрствование не изменяется, а появляется чувство удовлетворения.

96. Антагонисты 5HT_{2A}-серотониновых рецепторов:

А. Обладают гипногенными свойствами.*

Б. Имеют выраженный стимулирующий эффект на мозговую деятельность.

В. Не влияют на цикл сон / бодрствование.