

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ И НЕЙРОХИМИЯ СНА

В.М.Ковальзон

Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова
Российской академии наук, Москва

Введение

Сомнология (наука о сне) — одна из наиболее бурно развивающихся областей нейронаук XXI века, имеющая исключительно важные фундаментальные и прикладные аспекты. Девизом сомнологии можно считать слова крупнейшего исследователя второй половины XX века Мишеля Жуве (Франция): «Кто познает тайну сна - познает тайну мозга». Смысл этого высказывания Жуве состоит в том, что механизмы, поддерживающие организм в состоянии бодрствования и, соответственно, «зеркальные» им механизмы сна, являются «первичными» по отношению ко всем прочим системам, обеспечивающим «высшие» функции мозга. Действительно, эти функции – сенсорные и моторные, эмоции и мотивации, обучение и память, наконец, поведение, сознание и когнитивная деятельность человека – возможны только в том случае, если нормально работают механизмы восходящей активации коры большого мозга, т.е. бодрствования. При нарушении функционирования последних головной мозг млекопитающего погружается в состояние комы и ни поведение, ни сознание не могут быть реализованы [Ковальзон, 2011; Левин, Полуэктов, 2013; Kryger et al., 2011; Brown et al., 2012; Lim M.M., Szymusiak, 2015].

Такой подход к пониманию механизмов работы головного мозга млекопитающих, остается, к сожалению, чуждым значительной части современных нейробиологов. Подтверждением этому служит либо полное отсутствие упоминаний о механизмах циркадианной ритмики и цикла бодрствование-сон в некоторых учебниках, как отечественных, так и переводных, либо же, в лучшем случае, краткое и не вполне компетентное описание таких механизмов в одной из последних глав. В то время как рассказ об интегративных механизмах мозга должен *начинаться* с такого описания.

Меж тем, опирающаяся на фундаментальную сомнологию *медицина сна* приобретает всё большую социальную значимость. Доказано, что некачественный или недостаточный сон, нарушенный из-за сменной работы или каких-то других внешних причин, усиливает дневную сонливость и приводит к обширному спектру изменений всех нервных и нейроэндокринных функций, включая повышенный уровень гормонов стресса, когнитивные и обменные нарушения, снижение иммунитета, повышение риска онкологических и сердечнососудистых заболеваний. Избыточная световая стимуляция и поведенческая активность человека в ночное время – самые обычные причины нарушений циркадианного и сонного ритма и его дальнейшей дестабилизации. Разобщение связи между местными осцилляторами в разных тканях, или между центральным осциллятором - супрахиазмальным ядром (СХЯ) и остальным организмом, могут лежать в основе нарушений нейроэндокринных и поведенческих ритмов, что проявляется в виде нарушений сна. Очень серьезные расстройства циркадного ритма и нарушения сна отмечаются как при психоневрологических, так и нейродегенеративных заболеваниях [Luyster et al., 2012].

Краткое подведение некоторых итогов фундаментальной сомнологии, какими они представлялись в конце первого десятилетия XXI века, содержится в работах [Ковальзон, 2011; Петров, Гиниятуллин, 2012; Левин, Полуэктов, 2013], хотя бы отчасти заполняющих пробел в русскоязычной литературе. Однако ситуация в

экспериментальном изучении сна изменяется настолько стремительно, что уже сейчас требуются уточнения и даже, порой, пересмотр в отношении ряда положений, еще несколько лет назад, казалось, не вызывающих сомнений [Kryger et al., 2011; Brown et al., 2012; Lim, Szymusiak, 2015]. Многие нейрофизиологические и нейрохимические факторы, которые сейчас воспринимаются как *причина* смены состояний в цикле бодрствование-сон, в действительности, возможно, являются ее *следствием*, а истинными причинами являются совсем иные процессы, нам пока не известные.

Дефиниции, эволюция и онтогенез сна

Согласно предложенной нами еще 20 лет назад дефиниции, сон - это *«особое генетически детерминированное состояние организма человека и других теплокровных животных, характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий»*. Такое определение, как нам казалось, позволяет отделить *собственно сон*, сон *«в узком смысле слова»*, то есть, циклически организованное чередование фаз медленного и быстрого сна, характерное для млекопитающих и птиц, от массы всевозможных «сноподобных состояний», в частности, от чередования периодов активности и монотонного покоя, свойственного холоднокровным позвоночным и беспозвоночным [Ковальзон, 2011; Левин, Полуэктов, 2013]. Казалось естественным, что периоды медленного¹ сна млекопитающих, находящиеся «внутри» эволюционно гораздо более древних периодов поведенческого покоя и требующие для своей реализации высокого уровня развития таламокортикальной системы, управляются какими-то более новыми и более совершенными физиологическими и нейрохимическими механизмами.

Однако в конце 80-х - начале 90-х годов прошлого века были опубликованы результаты пионерских исследований Ирен Тоблер, Александра Борбели и их сотрудников в Цюрихском Университете. Эти авторы убедительно показали, что, несмотря на монотонный характер, периодам покоя холоднокровных позвоночных и беспозвоночных животных в условиях температурного комфорта присущи некоторые биоритмические, гомеостатические, поведенческие и биохимические черты, которые ранее считались характерными лишь для медленного сна млекопитающих. К таковым относятся: (1) строгая периодичность; (2) способность отвечать «отдачей» на депривацию; (3) постепенное повышение порога поведенческой активации («пробуждения»); (4) принятие характерной позы; (5) адекватная реакция на введение фармакопрепаратов (так, барбитураты, бензодиазепины, аденозин удлинняют и углубляют периоды покоя, а кофеин, фенамин, модафинил – подавляют их).

В дальнейшем эти данные были подтверждены разными авторами в сотнях работ, показавших, что понятия «бодрствования» и «медленного сна» в значительно большей степени применимы к периодам активности и покоя таких модельных организмов, как рыбка-зебра, плодовая мушка и даже плоский червь (!) - крошечная нематода *Caenorhabditis elegans*, чем это предполагалось ранее [Ковальзон, 2011; Левин, Полуэктов, 2013]. Это, с одной стороны, привело к терминологической путанице, когда понятия «бодрствование» и «сон» вновь, как в «доэлектроэнцефалографическую эру», стали применяться по отношению к пойкилотермным организмам, но с другой – дало

¹ Термины «медленный» и «быстрый» сон имеют около десятка пар синонимов (медленноволновый – быстроволновый; обычный, ортодоксальный – парадоксальный; сон без быстрых движений глаз - сон с быстрыми движениями глаз; теленцефалический – ромбэнцефалический; спокойный – активированный, синхронизированный-десинхронизированный и т.д.). Единой общепринятой англоязычной терминологии пока не выработано. Здесь мы используем парные русскоязычные термины, рекомендованные основателем отечественной «медицины сна» и физиологии сна человека, акад. РАН А.М.Вейном (1928-2003).

мощный толчок в изучении молекулярно-генетических и клеточных основ смены периодов активности и покоя, бодрствования и медленного сна. В результате уже создан ряд новых и интересных экспериментальных моделей, в частности, инсомнический фенотип у рыбки-зебры с избыточной экспрессией гена пре-проорексина (пре-прогипокретина). Еще более удивителен «короткоспящий» мутант дрозофилы, у которого отсутствует ген K^+ -шейкерного канала. Подобные мутанты млекопитающих (мышей) обладают повышенным фоновым уровнем возбудимости мембраны кортикальных нейронов, менее «склонных» к гиперполяризации (по сравнению с контрольными животными *wild type*) и, вследствие этого, демонстрируют более высокий суточный процент бодрствования и более низкий – сна (медленного и быстрого в совокупности). Но удивительно, что аналогичный эффект (снижение суточного процента покоя) наблюдается при этом и у мушки, обладающей совершенно иной, гораздо более примитивной организацией нервной системы! Интересно отметить, что калий-шейкерный мутант имеет и продолжительность жизни на 30% меньше, чем у нормальной мухи.

Все эти факты, а также ряд других, которые рассмотрены в цитируемых публикациях, подталкивают к предположению о том, что локализованные в эволюционно новых образованиях - межучточном и переднем мозге – *нейронные* механизмы медленного сна и циркадианной ритмики опираются на более древние *молекулярно-биологические* процессы. Быть может, эти процессы связаны с постепенным накоплением в ходе бодрствования в цитоплазме определенных нейронных систем неких ключевых белков, затормаживающих собственный синтез и, наоборот, запускающих экспрессию каких-то других белков, «белков покоя», способствующих деградации и утилизации первых? Подобная «молекулярная машина» работает в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса, управляя циркадианными и диурнальными ритмами [Ковальзон, 2011; Левин, Полуэктов, 2013].

Что же касается быстрого (парадоксального) сна, то его можно феноменологически определить, как *особое состояние организма теплокровных животных, периодически возникающее во время сна (у взрослого человека – каждые полтора часа) и характеризующееся чрезвычайно высокой активностью мозга, полным подавлением тонического мышечного тонуса (прерываемым эпизодическими фазическими подёргиваниями) и нерегулярностью ритма сердечных сокращений и дыхания*. Именно в этом состоянии снятся сны. Его эволюционное происхождение, функциональное назначение и молекулярные механизмы остаются загадочными, несмотря на более чем полувековую историю весьма интенсивного изучения.

По совокупности морфологических и функциональных показателей эта фаза сна явно архаична. Достаточно напомнить, что быстрый сон запускается из наиболее древних, каудально расположенных структур - ромбовидного и продолговатого мозга. Классические опыты М.Жуве и его сотрудников на препарате *cerveaux isolé* с удалением всего мозга выше уровня перерезки, за исключением гипоталамо-гипофизарного «островка», показали, что для периодического возникновения основных признаков быстрого сна сохранности более высоко лежащих отделов мозга не требуется. Быстрый сон, как известно, доминирует в раннем онтогенезе. Мощнейшая эндогенная активация всего мозга, происходящая в быстром сне, играет, видимо, принципиально важную роль в формировании нервной системы в этот период жизни. В современной нейрофизиологии и биологии развития хорошо известно, что обильный приток сенсорной информации критически необходим в определенные периоды раннего созревания для обеспечения нормального роста и формирования нервной ткани. Однако такая потребность вряд ли может быть реализована в той ситуации, в какой пребывает плод во внутриутробный и ранний постнатальный период жизни. В эти

периоды экстероцептивная стимуляция почти полностью отсутствует или весьма ограничена. В этих условиях эндогенная стимуляция сенсорных систем, в частности, зрительной системы, играет уникальную, незаменимую роль, обеспечивая стимуляционно-зависимое развитие центральной нервной системы. Такая стимуляция и происходит во время быстрого (активированного) сна, который занимает большую часть времени суток в период внутриутробного развития, а также (у тех млекопитающих, которые рождаются незрелыми, включая человека) - и в ранний постнатальный период [Kryger et al., 2011].

Для проверки гипотезы Роффворга о роли быстрого сна в формировании центральной нервной системы, впервые выдвинутой еще в 1966 году, в разных лабораториях мира были поставлены многочисленные опыты по депривации быстрого сна в ранний постнатальный период у лабораторных животных. Депривацию вызывали как инструментальными, так и фармакологическими воздействиями, иногда в сочетании с монокулярной зрительной депривацией в бодрствовании. Хотя каждая из этих работ *в отдельности* может быть подвергнута (и подвергалась) довольно серьезной критике, *все вместе* они, несомненно, свидетельствуют в пользу вышеприведенной гипотезы.

Какова же, однако, роль быстрого сна у *взрослых* животных и человека, после того, как митотические деления нейронов головного мозга прекращаются? В этом состоянии исчезает терморегуляция, организм на время становится пойкилотермным. Чрезвычайно высока представленность быстрого сна у самых древних из ныне живущих млекопитающих - яйцекладущего утконоса и сумчатого опоссума. Казалось бы, быстрый сон должен быть главным или даже единственным видом сна у холоднокровных позвоночных и беспозвоночных. Однако никаких периодических эпизодов активации во время монотонного состояния покоя у этих животных (включая самых высокоорганизованных рептилий – крокодилов и самых «разумных» беспозвоночных – осьминогов) не обнаружено [Kryger et al., 2011].

Для разрешения этого противоречия мы в свое время предложили гипотезу, согласно которой быстрый сон представляет собой как бы "археободрствование", результат эволюционной трансформации примитивного бодрствования (или части такого бодрствования) холоднокровных [Kovalzon, 2011]. К сходным выводам пришли недавно и другие авторы [Kryger et al., 2011]. Такая гипотеза дает ключ (по крайней мере, логический) к разрешению вышеуказанного парадокса: почему это эволюционно древнее состояние не удается обнаружить у эволюционно древних видов животных?

Системные механизмы цикла бодрствование-сон

Как уже не раз говорилось [Ковальзон, 2011; Левин, Полуэктов, 2013], в регуляции цикла бодрствование-сон на системном уровне принимают участие 4 механизма головного мозга (или 4 группы механизмов) каждый из которых имеет свою анатомию, физиологию, биохимию, эволюционную и онтогенетическую историю.

- (1) механизмы поддержания бодрствования;
- (2) механизмы медленного сна;
- (3) механизмы быстрого сна;
- (4) механизмы циркадианных и диурнальных ритмов (околосуточных и внутрисуточных «биологических часов» организма) [Kryger et al., 2011; Левин, Полуэктов, 2013; Kryger et al., 2011; Brown et al., 2012 см.: Ковальзон].

Все эти механизмы, тесно взаимодействуя друг с другом, обладают, тем не менее, значительной степенью автономии и могут быть рассмотрены по отдельности.

Механизмы бодрствования

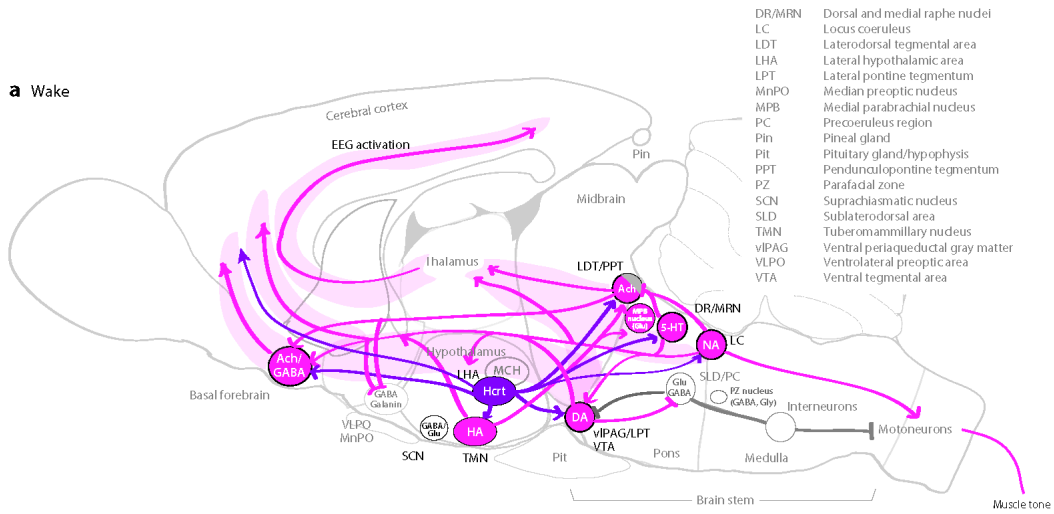


Рис. 1. Регуляция бодрствования. Сагиттальный срез мозга крысы (схема). Глутаматергический (Glu) «центр бодрствования» в медиальном парабрахиальном ядре (MPB) дорзальной покрышки моста. Прочие стволовые «центры бодрствования» (отмечено розовым): латеродорзальная/педункулопонтинная область покрышки моста (LDT/PPT), выделяющая ацетилхолин (Ach); компактная часть черной субстанции (не показана) и область вентральной покрышки (VTA), выделяющие дофамин (DA); дорзальные и медиальные ядра шва (DR/MRN), выделяющие серотонин (5-HT); синее пятно (LC), выделяющее норадреналин (NA) - активируют таламус, гипоталамус, базальную область переднего мозга (Basal Forebrain) и мотонейроны спинного мозга, и тормозят «центр сна» вентролатеральной/срединной преоптической области (VLPO/MnPO), выделяющий ГАМК (GABA) и галанин. Гипоталамические «центры бодрствования» - орексин/гипокретинергический (Hcrt, фиолетовый овал), и гистаминергический (HA) активируют кору, «центры бодрствования» в базальной области переднего мозга и стволе. Таламус активирует кору. (Источник: Richter et al. Neuropeptidergic control of sleep and wakefulness // Annu. Rev. Neurosci. 2014. V. 37. P. 503–531.)

Со времен открытия Моруцци и Мэгуном в конце 40-х годов прошлого века ретикулярной формации ствола стало ясно, что нормальное функционирование таламо-кортикальной системы мозга, обеспечивающее весь спектр сознательной деятельности человека в бодрствовании, возможно только при наличии тонических мощных воздействий со стороны определенных подкорковых структур, называемых активирующими. Прямое изучение нейронов, вовлеченных в регуляцию сна-бодрствования, проведенное во второй половине минувшего столетия, показало, что благодаря этим воздействиям мембрана большинства кортикальных нейронов в бодрствовании деполяризована на 5-15 мВ по сравнению с потенциалом покоя (-65/-70 мВ). Только в таком состоянии *тонической деполяризации* эти нейроны способны обрабатывать и отвечать на сигналы, приходящие к ним от других нервных клеток, как рецепторных, так и внутримозговых. Неокортикальные нейроны нуждаются в восходящей тонической деполяризации так же, как мотонейроны спинного мозга – в нисходящей деполяризации, необходимой для поддержания мышечного тонуса, без которого невозможно сохранение позы и выполнение произвольных движений. Считалось, что таких систем тонической деполяризации, или восходящей/нисходящей активации мозга (их можно условно назвать "центрами бодрствования") несколько – не менее десяти, расположены они на всех уровнях мозговой оси и выделяют различные химические медиаторы (**рис. 1**). Общее описание восходящей активирующей системы,

какой она представлялась к концу первого десятилетия XXI века, содержится в наших предыдущих публикациях [Ковальзон, 2011; Левин, Полуэктов, 2013].

Электрографически активация коры мозга проявляется в подавлении всех медленных ритмов в ЭЭГ, усилении мощности ритмов β -диапазона (15-30 Гц) и синхронизации высокочастотных ритмов γ -диапазона (30-60 Гц). При этом повышается мышечный тонус, возникает симпатотония. Психологически возникает состояние alertности – готовности организма к действию. Имелись данные, хотя и весьма противоречивые и неполные, о некоторой специфике «вклада» каждой из активирующих систем в поддержание бодрствования. Так, считалось, что холинергическая и глутаматергическая системы в наибольшей степени связаны с электрографическими и поведенческими проявлениями пробуждения. Норадренергическая система – с изменениями мышечного тонуса и поздними реакциями. Серотонинергическая – с состоянием перехода от бодрствования ко сну. Гистаминергическая – с общим управлением поведением и памятью. Дофаминергическая – с сильными эмоциями и стрессом, и т.д. Таким образом, предполагалось, что сложность и даже кажущаяся избыточность организации активирующих систем мозга, с одной стороны, вероятно, является неким фактором надежности, а с другой - отражает всю ту сложность поведенческих задач, которые решает мозг млекопитающих во время бодрствования. Причем две эти функции являются, по всей видимости, взаимоисключающими.

Было показано, что активность «медиаторов бодрствования» (глутамата, ацетилхолина, норадреналина, серотонина, гистамина, дофамина, орексина/гипокретина) модулируется многочисленными пептидами, с которыми они солокализуются в одних и тех же везикулах [Richter et al., 2014]. Согласно неврологическим данным, у человека (и, по-видимому, у других приматов) нарушение деятельности любой из этих систем не может быть скомпенсировано за счет других; наиболее критичными являются системы активации, расположенные на уровне роstralной части среднего мозга, латерального гипоталамуса и базальной области переднего мозга. Разрушения в этих отделах мозга у человека и приматов несовместимы с сознанием и приводят к коме [Kryger et al., 2011; Brown et al., 2012].

Согласно «классическим» представлениям, окончательное завершение которых произошло к концу первого десятилетия XXI века, основные роли в этой иерархии «центров бодрствования» играют орексинергическая и тесно связанная с ней анатомически и функционально гистаминергическая системы. Образно говоря, в слаженном оркестре активирующих систем орексинергическая играет роль дирижера, а гистаминергическая – концертмейстера (первой скрипки). Структура и функции орексинергической и реципрокной ей меланинергической систем была рассмотрена в наших предыдущих публикациях [Ковальзон, 2011; Левин, Полуэктов, 2013]. Рассмотрим подробнее гистаминергическую систему, представляющую особый интерес не только с нейробиологической, но и с фармакологической точки зрения.

Гистаминергическая система головного мозга и природа инсомнии

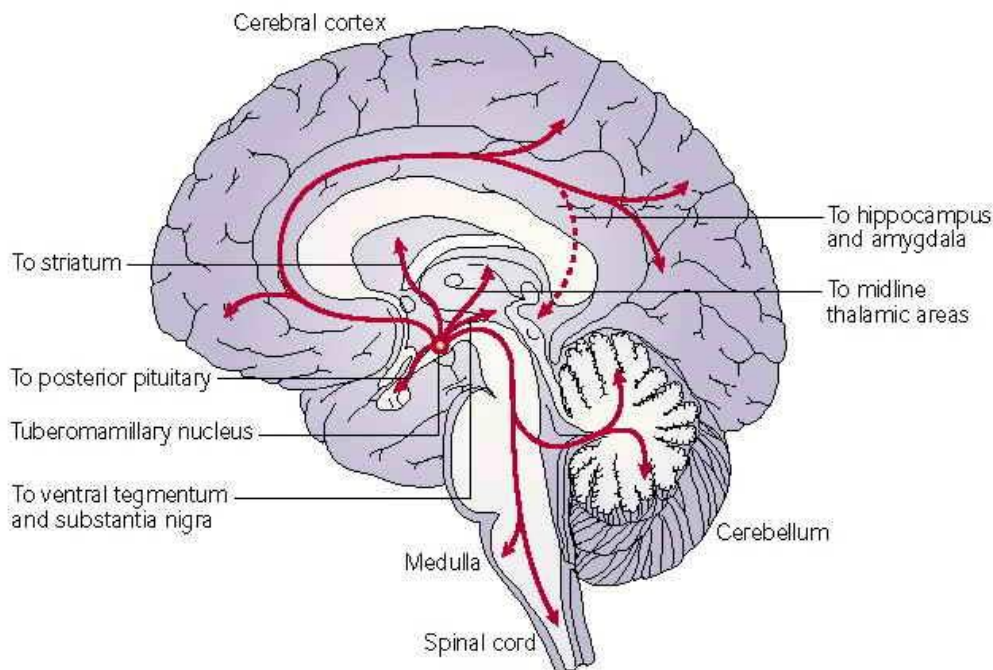


Рис. 2. Основные проекции гистаминергической системы головного мозга человека. Обозначения: Tuberomammillary nucleus – туберомамиллярное ядро (ТМЯ); To posterior pituitary – к заднему гипофизу; To striatum – к стриатуму; Cerebral cortex – кора мозга; To hippocampus and amygdala – к гиппокампу и миндале; To midline thalamic areas – к таламическим ядрам средней линии; Cerebellum – мозжечок; Medulla – продолговатый мозг; Spinal cord – спинной мозг. (Источник: Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system // *Nat. Rev. Neurosci.* 2003. V. 4. P. 121-130.)

Гистаминергическая система головного мозга расположена в туберомамиллярном (бугорково-сосцевидном) ядре (ТМЯ, tubero-mammillar nucleus, TMN) заднего гипоталамуса. По методическим причинам точная локализация этой системы и ее проекций в головном мозге крыс была описана позже, чем других мозговых аминов – лишь в 1983-1984 годах японскими и американскими авторами. В 1977 г. Жан-Шарль Шварц из Центра Поля Брока в Париже впервые высказал предположение о критической роли именно гистаминергической системы головного мозга в формировании реакции arousal. А в 1988 году в лаборатории Мишеля Жуже был обнаружен гистаминергический «arousal-механизм» в гипоталамусе кошки [Kryger et al., 2011; Brown et al., 2012; Lim, Szymusiak, 2015]..

ТМЯ – единственный источник гистамина в головном мозге позвоночных, а гистамин – главный передатчик, выделяемый нейронами ТМЯ. Однако, кроме него, эти клетки синтезируют также гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и нейропептиды – галанин, энкефалины, тиролиберин и субстанцию П [Richter et al., 2014]. Туберомамиллярную область крысы подразделяют на медиальную, вентральную и диффузную зоны, простирающиеся от каудального окончания гипоталамуса до середины 3-го желудочка. Подобным образом она устроена и у человека, но в его огромном мозге гистаминергические нейроны более многочисленны и занимают относительно большую часть гипоталамуса. Их характерные морфологические особенности: несколько тонких первичных дендритов с перекрывающимися

ветвлениями и малыми аксодендритными синаптическими контактами, а также тесный контакт этих дендритов с глией, их проникновение через эпендиму и контакты с ликвором для секреции в него и получения из него различных регуляторных веществ. Биохимической особенностью гистаминергических нейронов является необычайное разнообразие маркеров всевозможных нейротрансмиттерных систем: глутаматдекарбоксилазы (фермента синтеза ГАМК); аденозиндеаминазы (цитопластического фермента, участвующего в инактивации аденозина); множества пептидов - галанина (пептида, солокализуемого с ГАМК и со всеми моноаминами), (Met⁵)enkephalyl-Arg⁶Phe⁷ (пептида, выщепляющегося из белка проэнкефалин-А), субстанции П, тиролиберина и натрийуретического пептида мозга. Также нейроны ТМЯ содержат фермент MAO-B, который деаминирует теле-метилгистамин, основной метаболит гистамина в мозге. Наконец, эти нейроны могут захватывать и декарбоксилировать экзогенный 5-окситриптофан (предшественник серотонина), синтезируемый другими клетками. Наличие столь многих сотрансмиттерных функций у одних и тех же нейронов - является уникальным свойством ТМЯ.

Подобно большинству других активирующих систем, гистаминергическая система ТМЯ устроена по «древовидному» принципу: очень небольшое количество крупноклеточных (25-35 μm) нейронов (в мозге крысы – лишь 3-4 тысячи, в мозге человека – 64 тысячи) иннервируют миллиарды клеток новой, древней коры и подкорковых структур за счет колоссального ветвления своих немиелинизированных аксонов (каждый аксон образует сотни тысяч ответвлений). Восходящие волокна ТМЯ образуют 2 пути - латеральный (через латеральный пучок переднего мозга) и перивентрикулярный, объединяющиеся в диагональной полоске Брока в общую проекцию (в основном ипсилатеральную) на многочисленные структуры переднего мозга, включая кору, обонятельную луковицу, гиппокамп, хвостатое ядро, п. *accumbens*, бледный шар и миндалевидный комплекс. Очень насыщенную иннервацию со стороны нейронов ТМЯ демонстрируют также многие гипоталамические ядра: супрахиазмальное, супраоптическое, полукружное, вентромедиальное.

Наиболее мощные восходящие проекции направляются в нейрогипофиз, в близлежащие дофамин-содержащие области вентральной покрышки среднего мозга (VTM) и компактной части черной субстанции (*substance nigra/pars compacta*, SNpc), в базальную область переднего мозга (крупноклеточные ядра безымянной субстанции, содержащие ацетилхолин и ГАМК), в стриатум, неокортекс, гиппокамп, миндалину и таламические ядра средней линии, а нисходящие – в мозжечок, мост, продолговатый и спинной мозг, включая ядра черепных нервов (ядро тройничного нерва), центральное серое вещество, бугры четверохолмия, черную субстанцию, синее (голубое) пятно, покрышку среднего мозга и моста, дорзальные ядра шва (**Рис. 2**). У крыс и мышей гистаминергические нейроны обнаружены также в супрахиазмальных ядрах (СХЯ) переднего гипоталамуса – главном циркадианном ритмоводителе головного мозга. Кроме того, показана реципрокная взаимосвязь СХЯ и ТМЯ. Тщательные нейроморфологические исследования, проведенные в лаборатории Жуве и в других лабораториях мира на мозге кошки и крысы показали, что гистаминергические нейроны ТМЯ проецируются также на ядра мезопонтинной покрышки, выделяющие ацетилхолин (*laterodorsal tegmentum/ pedunclopontine tegmentum*, LDT/PPT) и норадреналин (*locus coeruleus*, LC), на дорзальные ядра шва, синтезирующие серотонин (*dorsal raphe*, DR).

В свою очередь, гистаминергические нейроны ТМЯ получают афференты от инфраламбической коры, латеральной области перегородки, септально-диагонального комплекса, гиппокампа, преоптической области переднего гипоталамуса, адренергических клеток C1-C3, норадренергических нейронов A1-A3 и

серотонинергических клеток В5-В9 (ветролатеральная и дорзомедиальная части продолговатого мозга, ядра шва). Наиболее мощные тормозные (ГАМК/галаминергические) проекции на ТМЯ исходят из «центра сна» VLPO, а возбуждательные – от орексин/гипокретинергических нейронов в латеральном гипоталамусе.

Интересно, что лишь одиночные волокна достигают ТМЯ от норадреналинергических клеток синего пятна и дофаминергических нейронов VTM и SNpc. Однако при болезни Паркинсона, связанной с разрушением дофаминергической передачи, наблюдается двукратное повышение концентрации гистамина, поступающего из TMN в SNpc и ее проекцию – бледный шар.

Исключительно важны **взаимосвязи между гистаминергической и орексин/гипокретинергической системами мозга**. Орексиновые нейроны играют важнейшую роль в координации активности аминергических систем головного мозга, интегрируя поступающие циркадианно-оптические импульсы, с одной стороны, и нутриционно-метаболические – с другой. Максимальная частота разрядов орексиновых нейронов так же, как аминергических, наблюдается в состоянии активного бодрствования, а минимальная (нулевая) – в быстром сне. Активация гистаминовых нейронов – одна из важнейших функций орексинергической системы. Это впервые было показано уже вскоре после открытия орексин/гипокретинергической системы, когда в опытах с непосредственным введением орексина в желудочки мозга крыс последующее повышение поведенческой активности исчезало, если блокировалась гистаминергическая передача. Кроме того, было показано, что содержание гистамина в мозге мутантных собак-«нарколептиков» и ликворе больных нарколепсией отличается от нормы.

Оба медиатора – гистамин и орексин - действуют синергично, играя уникальную роль в поддержании бодрствования. Орексин/гипокретинергические нейроны располагаются в заднелатеральном гипоталамусе и перифорникальной области, в непосредственной близости от гистаминергических нейронов ТМЯ. Оба ядра частично перекрываются и образуют функциональное единство. Оба орексин/гипокретина непосредственно возбуждают гистаминовые нейроны через свои рецепторы 2-го типа и активацию натрий-кальциевого ионного обмена. Орексин часто солокализует с динорфином, который также может участвовать в возбуждении гистаминергических нейронов путем подавления ГАМК-ергического тормозного пути. Однако гистаминовые нейроны, по-видимому, *не влияют непосредственно* на возбудимость орексиновых нейронов, так что прямое взаимодействие этих двух систем носит односторонний характер. На гистаминовых нейронах имеются также возбуждательные каннабиноидные рецепторы, однако их роль в интегративной деятельности мозга остается неясной.

Считается, что гистаминергические arousal-эффекты в значительной степени опосредуются холинергической активацией. В отличие от гистаминергических, холинергические “REM-waking on” нейроны весьма активны как в бодрствовании, так и в быстром сне и ответственны за десинхронизацию ЭЭГ в этих состояниях. Гистаминергическая же система участвует в возникновении и поддержании кортикальной активации не только напрямую, но и путем возбуждения кортикопетальных холинергических нейронов базальной области переднего мозга, а также возбуждательного взаимодействия с холинергическими таламическими и гипоталамическими проекциями, исходящими из мезопонтинной покрывки.

Тесное взаимодействие в регуляции бодрствования также осуществляется между гистаминергическими и двумя другими аминергическими системами головного мозга, участвующими в общем «восходящем активирующем потоке» - норадренергической и

серотонинергической. Все их нейроны относятся к группе “waking-on” - активны только в бодрствовании, резко снижают частоту импульсации в медленном сне и полностью прекращают ее в быстром. Детали этого взаимодействия изучены недостаточно, но опыты на мутантных собаках-«нарколептиках» (см.: [Ковальзон, 2011; Левин, Полуэктов, 2013]) показывают, что именно гистаминергические нейроны, по-видимому, ответственны за элементы «сознания», связанные с таламо-кортикальной и другими системами переднего мозга, в то время как норадренергические и серотонинергические клетки в большей степени связаны с поддержанием мышечного тонуса во время бодрствования.

На гистаминергических нейронах практически нет возбуждающих рецепторов дофамина (D1 и D2), однако эти клетки содержат в большом количестве белки – переносчики и ферменты – способные захватывать предшественник дофамина – натуральный дезоксифенилаланин (ДОФА) – в межклеточной среде, транспортировать его внутрь клетки и там превращать в дофамин.

Резюмируя, можно сказать, что гистаминергическая и другие аминергические системы межучного, среднего мозга и ствола обладают весьма значительным сходством в своей морфологии, клеточной и системной физиологии. Обладая множественными взаимными связями, они формируют самоорганизующуюся сеть, своего рода «оркестр», как уже говорилось выше, в котором орексиновые (гипокретиновые) нейроны играют роль дирижера, а гистаминовые – первой скрипки.

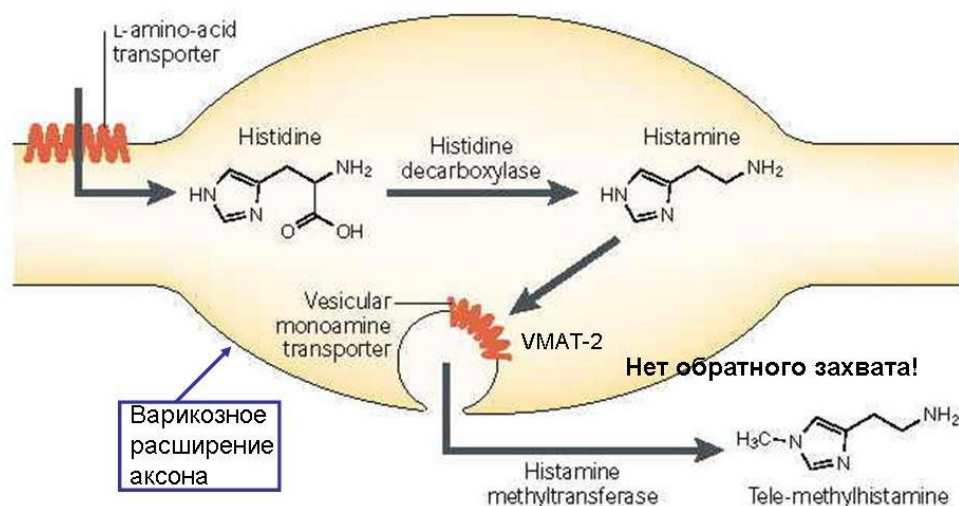


Рис. 3. Синтез и метаболизм гистамина в головном мозге. Обозначения: L-amino-acid transporter – переносчик L-аминокислот; Histidine – гистидин; Histidine decarboxylase – гистидин декарбоксилаза; Histamine – гистамин; Vesicular monoamine transporter – везикулярный переносчик моноаминов; Histamine methyltransferase – гистаминметилтрансфераза; Tele-methylhistamine – теле-метилгистамин. (Источник: Haas H., Panula P. The role of histamine and the tuberomamillary nucleus in the nervous system // Nat. Rev. Neurosci. 2003. V. 4. P. 121-130.)

Как известно, гистамин образуется из аминокислоты гистидина, поступающей в организм с белковой пищей. В отличие от гистамина, гистидин проходит гемато-энцефалический барьер и захватывается белком-транспортером натуральных аминокислот, переносящим его внутрь нейрона. Нейроны ТМЯ экспрессируют фермент гистидин-декарбоксилазу (ГДК, HDC), отщепляющий от молекулы гистидина карбоксил и превращающий ее в гистамин. Фермент ГДК наиболее активен в коме, но проявляется также в варикозных расширениях и нервных окончаниях отростков. Фактором ограничения скорости синтеза гистамина является тканевая концентрация

его предшественника, гистидина. Гистамин переносится в везикулы с помощью особого белка, называемого везикулярный моноаминный транспортер 2-го типа (VMAT-2), и там накапливается. Эти везикулы располагаются не только в клеточных телах, но и в концевых пластинках и варикозных расширениях аксонов. При возникновении потенциала действия гистамин выделяется Ca^{++} -зависимым путем. Выделившийся в синаптическую щель или межклеточное пространство гистамин, не связавшийся с рецептором, инактивируется путем метилирования с помощью фермента гистаминметилтрансферазы (синтезируемого постсинаптически или в глии), превращающей его в теле-метилгистамин. Последний подвергается окислительному деаминированию с помощью фермента MAO-B, превращаясь в t-метил-имидазолуксусную кислоту (Рис. 3). Механизма обратного захвата для гистамина не существует. Обычно период полужизни нейронального гистамина составляет около получаса, но он может резко укорачиваться под воздействием внешних факторов, например, стресса.

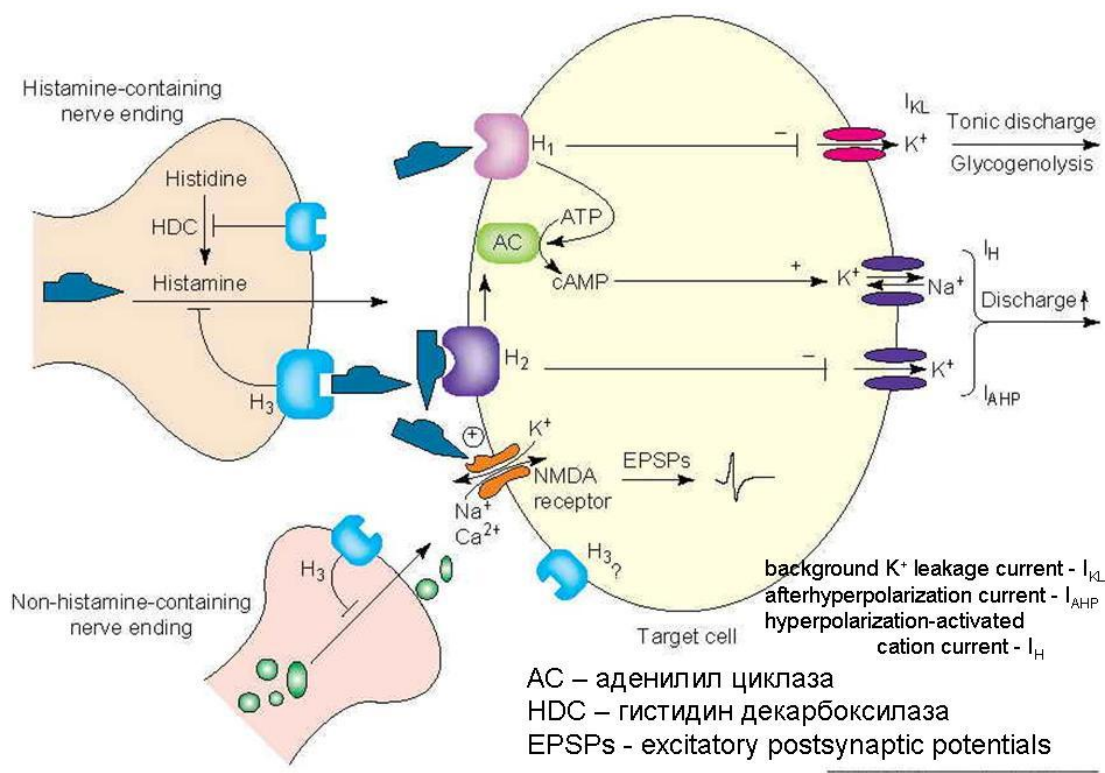


Рис. 4. Опосредуемая гистамином передача и клеточные механизмы, участвующие в реализации его функций. Пояснения в тексте. Обозначения: Histamine-containing nerve ending – гистамин-содержащее нервное окончание; Histidine – гистидин; HDC – гистидиндекарбоксилаза (ГДК); Histamine – гистамин; H1 – рецептор гистамина 1-го типа; H2 – рецептор гистамина 2-го типа; H3 – рецептор гистамина 3-го типа; AC – аденилилциклаза; ATP – аденозилтрифосфат (АТФ); cAMP – циклический аденозилмонофосфат (цАМФ); NMDA receptor – рецептор NMDA; EPSPs – возбуждающие постсинаптические потенциалы; I_{KL} – фоновый ток утечки K^+ ; I_H – активируемый гиперполяризацией катионный ток; I_{AHP} – послегиперполяризационный ток; Tonic discharge – тонический разряд; Glycogenolysis – гликогенолиз; Discharge \uparrow – усиление разрядов; Target cell – клетка-мишень; Non-histamine-containing nerve ending – не-гистамин-содержащее нервное окончание. (Источник: Passani M.V. et al. The histamine H3 receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders // TIPS. 2004. V.25. No.12. P. 618-625.)

Известно 4 типа метаботропных рецепторов гистамина, связанных с Г(гуанидин-сцепленными)-белками (G-proteins): два возбуждающих (H1 и H2) и два тормозных

(H3 и H4) (**Рис. 4**). Активация постсинаптических рецепторов H1 или H2, расположенных на соме нейронов-мишеней, запускает внутриклеточные молекулярные каскады, связанные с АТФ, аденилилциклазой и цАМФ, повышает клеточную активность и возбудимость, либо снижая фоновый ток утечки K^+ (I_{KL}) или постгиперполяризационный ток (I_{AHP}), либо повышая активируемый гиперполяризацией катионный ток (I_H). Также гистамин взаимодействует с полиаминной областью NMDA рецептора, модулируя возбуждающие постсинаптические потенциалы (EPSPs). Пресинаптические ауто- и гетерорецепторы типа H3 могут располагаться на соме, аксонах и дендритах, тормозя синтез и выделение гистамина и других передатчиков. Что касается H3 постсинаптических рецепторов, находящихся на соме клеток-мишеней, то, например, в стриатуме они встречаются часто в паре с дофаминовыми рецепторами D2, понижая их сродство с лигандами. Интересным свойством всех гистаминергических рецепторов является их высокая конститутивная активность, то есть спонтанная активность в отсутствие гистамина. Эта активность играет важную регуляторную роль в мозгу, участвуя в регуляции сна-бодрствования и когнитивных функций путем модуляции выброса или синтеза гистамина и других нейротрансмиттеров. Уже несколько обратимых агонистов H3 рецепторов, способных ее блокировать, проходят клинические испытания на больных шизофренией, эпилепсией, нарколепсией, ожирением и болезнью Альцгеймера. Другим отличительным свойством является множественность изоформ, происходящих из общего гена и образующихся за счет альтернативного сплайсинга. Рецепторы H1-H3 повсеместно представлены в головном мозге, а рецептор H4 – главным образом в спинном.

Интересно, что, кроме нейрональных, тучных и микроглиальных, ГДК экспрессируют клетки эпендимы головного мозга. Этот гистамин может быть вовлечен в регуляцию образования стволовых клеток, расположенных под эпендимальным слоем. Нейрональные стволовые клетки *in vitro* реагируют на лиганды рецепторов H1 и H2.

Считается, что активирующий эффект нейронального гистамина опосредуется главным образом через H1 рецепторы; наибольшая их насыщенность отмечается в лобной коре и миндалине, а наименьшая – в мозжечке и спинном мозге. Именно эти рецепторы ответственны за «пробуждающий» эффект введения гистамина у кошек. Более того, активирующие холинергические нейроны базальной области переднего мозга (n. basalis magnocellularis), проецирующиеся в кору, также возбуждаются под воздействием агонистов H1. Постсинаптическое возбуждение, возникающее в результате активации рецептора H1, сцепленного с белками группы $G_{q/11}$ и фосфолипазой C, вызывает образование двух вторичных посредников - диацилглицерина (DAG) и инозитолтрифосфата (IP3), а также выброс ионов Ca^{++} из внутриклеточного депо. Всё это дает начало целому каскаду событий: (1) открытию катионных каналов, приводящему к деполяризации; (2) активации электрогенного Na-Ca обменника (NCX), также приводящей к деполяризации; (3) образованию NO и циклического гуанидинмонофосфата (цГМФ); (4) открытию Ca^{++} -зависимых K^+ -каналов, приводящему к гиперполяризации.

Если экспериментально заблокировать K^+ ток утечки путем непосредственного воздействия Г-белка, то таламические релейные ядра «открываются» и возникает реакция активации новой коры. Может также возникать и прямое возбуждение корковых нейронов. Считается, что для возбуждения холинергических септальных нейронов необходима активация нечувствительных к тетродотоксину Na каналов, а для возбуждения серотонинергических нейронов дорзальных ядер шва – смешанных катионных каналов. Активация H1 рецепторов приводит также к учащению разрядов нейронов супрахиазмального ядра и холинергических базальных ядер переднего мозга.

В то же время H₂ рецепторы ответственны в первую очередь за процессы обучения и памяти; их высокая насыщенность отмечается в коре, базальных ганглиях, гиппокампе и миндалине. Эти активирующие рецепторы, подобно β-адренорецепторам и рецепторам серотонина 2-го типа, сцеплены с белком Gs, аденилилциклазой и протеинкиназой A, фосфорилирующей белки и активирующей транскрипционный фактор CREB. Этим сигнальным путем данные передатчики блокируют Ca⁺⁺-зависимую K⁺ проводимость, ответственную за длительную пост-гиперполяризацию и накопление разрядов (экзальтацию). Таким образом модулируется реакция нейрон-мишеней в коре большого мозга и гиппокампе – одни и те же стимулы могут вызывать, в зависимости от уровня аминергической активации, реакцию, состоящую либо из нескольких, либо из многих потенциалов действия. На уровне сознания такая потенциация возбуждения необходима, как предполагается, для усиления внимания.

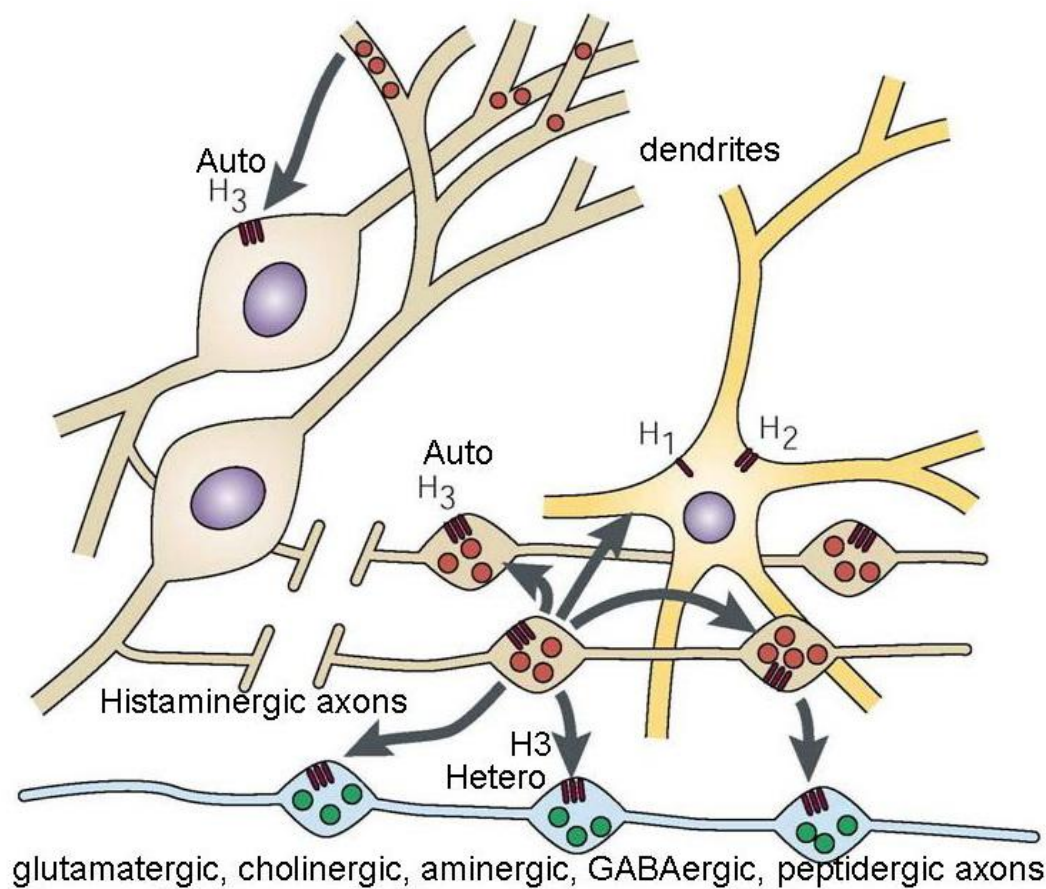


Рис. 5. Гистаминергические нейроны и их мишени. Рецепторы H₁ и H₂ располагаются на some клеток-мишеней, H₃ ауторецепторы – на some, дендритах и аксонах, а H₃ гетерорецепторы – на аксонах. Выделение гистамина происходит из дендритных и аксональных везикул. Обозначения: H₁, H₂, H₃ – рецепторы гистамина; axons – аксоны; dendrites – дендриты. (Источник: Haas H., Panula P. // Nat. Rev. Neurosci. 2003. V. 4. P. 121.)

Что касается H₃ рецепторов, то, как указывалось выше, они функционируют как ауторецепторы на some, дендритах и варикозных расширениях аксонов гистаминергических нейронов, формируя отрицательную обратную связь, ограничивающую синтез и выброс гистамина. Однако, что еще более важно, они функционируют и как гетерорецепторы, располагаясь на варикозных расширениях негистаминергических аксонов (**Рис. 5**). Таким образом они модулируют выброс глутамата, ГАМК, норадреналина и ацетилхолина. H₃ рецепторы сцеплены с белком

Gq и высоковольтными Ca^{++} каналами – типичным механизмом выброса нейротрансмиттера.

Микродиализ гистамина в преоптической области и переднем гипоталамусе крыс показал, что его внеклеточный уровень претерпевает циркадианную ритмичность, причем максимумы совпадают с периодами бодрствования, когда наблюдается наибольшая активность гистаминергических нейронов. В периоды медленного сна уровень гистамина снижается и достигает минимума в быстром сне. Депривация сна не влияет на уровень гистамина, указывая на то, что он отражает циркадианную, а не гомеостатическую составляющую двухкомпонентной модели Борбели (см.: [Ковальзон, 2011; Левин, Полуэктов, 2013]). Считается, что в ходе продолжительного бодрствования, депривации сна, высокого уровня активности центральной нервной системы происходит накопление аденозина в ключевых областях головного мозга, ответственных за развитие сна. Рецепторы аденозина A1, позитивно сцепленные с различными K^{+} каналами и негативно – с Ca^{++} каналами и циклическим АМФ, вызывают пост- и пресинаптическое торможение многих «центров бодрствования», особенно холинергических ядер базальной области переднего мозга. Интересно, что аденозин не оказывает никакого действия на гистаминергические нейроны.

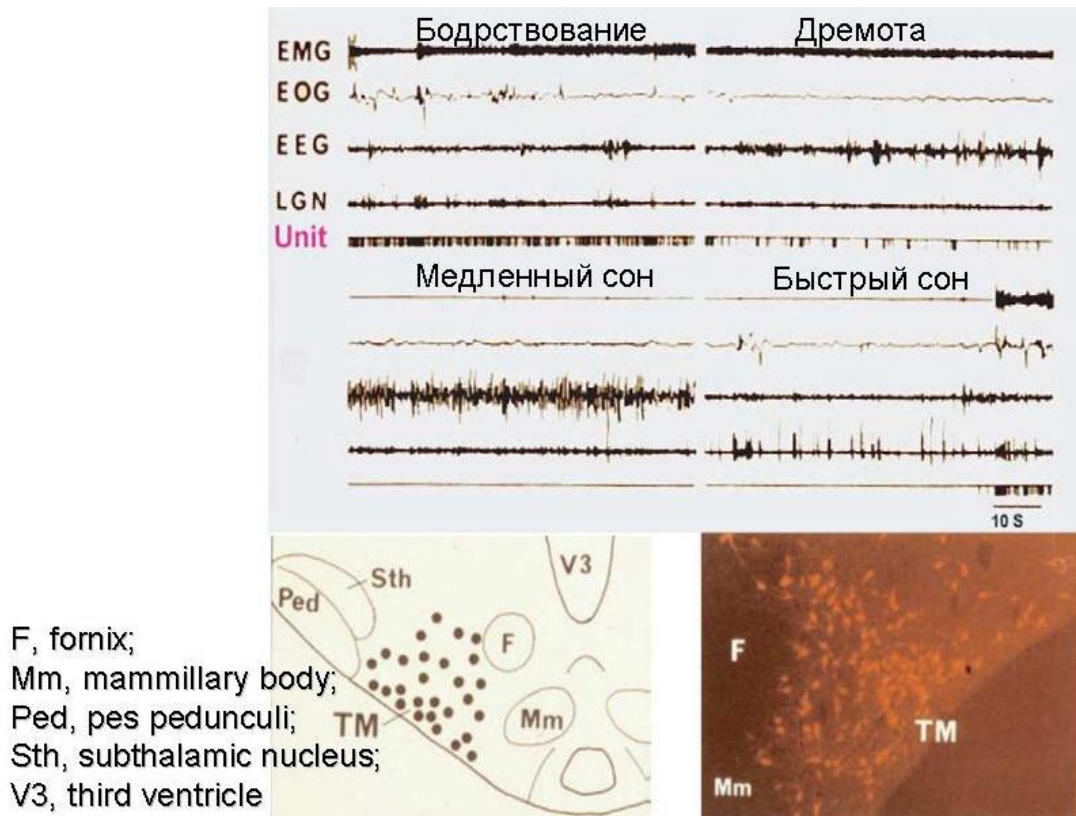


Рис. 6. Внеклеточная активность одиночного гистаминергического нейрона (Unit) в цикле бодрствование-сон у кошки (вверху). EMG – электромиограмма (ЭМГ), EOG – электроокулограмма (ЭОГ), EEG – электроэнцефалограмма (ЭЭГ), LGN – электрическая активность латерального коленчатого тела, в котором возникают понто-геникуло-окципитальные спайки в быстром сне; 10 s – отметка времени (10 сек). Внизу – локализация гистаминергических нейронов. Видны учащенные разряды нейрона в бодрствовании, их урежение при дремоте и полное прекращение импульсации в глубоком медленном и быстром сне, возобновляющееся при пробуждении. (Источник: Passani et al. // TIPS. 2004. V. 25. No.12. P. 618-625.)

Гистаминергические нейроны являются ритмоводителями и демонстрируют регулярные спонтанные низкочастотные разряды (1-4 Гц). При пробуждении и поведенческой активации их частота возрастает, при засыпании и медленном сне – снижается, при быстром сне – исчезает (**рис. 6**). Торможение гистаминергических нейронов во сне опосредуется ГАМК-ергическими нейронами «центра сна» в вентролатеральной преоптической области (VLPO). Кроме этого, на ТМЯ нейроны оказывают влияние тормозные нейропептиды – галанин и эндоморфин. Гистаминергических рецепторов на клетках VLPO нет, так что непосредственное взаимодействие этих двух систем – гистаминергического «центра бодрствования» ТМЯ и ГАМК-ергического «центра сна» VLPO – носит односторонний характер. Считается, что такой тип взаимодействия гистаминовой системы с активирующей (орексинергической, см. [Ковальзон, 2011; Левин, Полуэктов, 2013]), с одной стороны, и тормозной (ГАМК-ергической) – с другой, придает дополнительную устойчивость всему механизму.

Нейрональный гистамин участвует во множестве функций мозга: поддержании гомеостаза мозговой ткани, регуляции некоторых нейроэндокринных функций, поведения, биоритмов, репродукции, температуры и массы тела, энергетического обмена и водного баланса, в реакции на стресс. Кроме поддержания бодрствования, мозговой гистамин участвует в сенсорных и моторных реакциях, регуляции эмоциональности, обучении и памяти. Что касается регуляции циркадианной ритмики, то гистаминовая недостаточность приводит к снижению общего уровня поведенческой активности и нарушению ритмической экспрессии часовых генов *mPer1* и *mPer2* во «вторичных осцилляторах», находящихся в неокортексе и стриатуме. Однако деятельность «первичного осциллятора» организма, локализованного в супрахиазмальных ядрах преоптической области переднего гипоталамуса, при этом не изменяется. Это указывает на то, что гистамин, очевидно, модулирует поведение уже «на выходе» циркадианного ритмоводителя.

Впервые соображения о том, что гистамин является «гормоном бодрствования», появились после того, как в 50-е годы XX века были обнаружены побочные снотворные эффекты первого поколения антигистаминовых препаратов (антагонистов H₁ рецепторов), проходящих барьер (димедрол и т.п.). Далее было обнаружено, что нейроны ТМЯ активны только в бодрствовании, но не во сне. Наконец, воздействие на гистаминергическую систему путем либо введения антагонистов рецепторов H₃, которые ее активируют, либо введения альфа-фторметилгистидина, блокирующего синтез гистамина, либо удаления гена ГДК у нокаутных мышей, нарушает цикл бодрствования-сна у подопытных животных. Блокада синтеза гистамина α -фторметилгистидином резко снижает уровень гистамина в головном мозге, подавляет бодрствование и увеличивает представленность медленного сна у лабораторных кошек и грызунов. А усиление гистаминергической передачи торможением деградации гистамина, наоборот, увеличивает представленность бодрствования. Подобно орексиновым, гистаминовые нейроны могут вовлекаться в реакцию пробуждения, вызываемую гиперкапнией: они активируются при кратковременной гипоксии и умеренном ацидозе. Из всех ныне известных нейронных систем гистаминергическая наиболее чувствительна к изменению уровня бодрствования.

У мышей, нокаутных по гену ГДК, отмечается увеличение процентной представленности быстрого сна, снижение мощности тета-ритма – в бодрствовании и дельта-ритма – в медленном сне, снижение представленности бодрствования в темное время суток и повышенная сонливость. Последняя проявляется снижением как реактивности - латентности ко сну после воздействия на животное пробуждающими стимулами (выключением света или помещением мыши в новую клетку, **рис. 7**), так и активности - в темный период суток по сравнению с контрольными мышами (wild-

туре). Мыши, нокаутные по гену ГДК или по гену рецептора H1, более активны, чем контрольные, в дневное время. Взаимодействуя с ГАМК-ергической системой, гистаминергическая система тормозит поведенческие проявления сенситизации (понятие, обратное толерантности), вызванной хроническим введением метамфетамина.

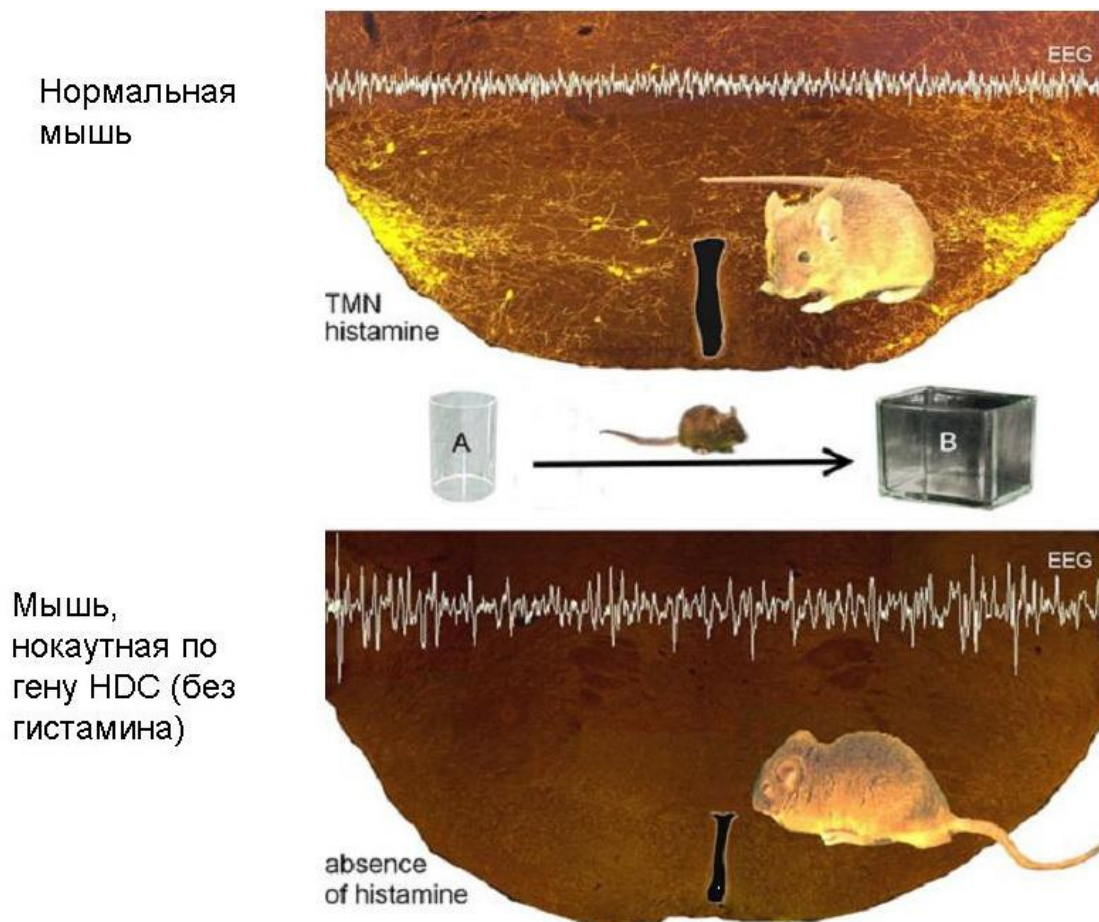


Рис. 7. Пониженная реактивность у мышей, дабл-нокаутных по гену гистидиндекарбоксилазы (HDC), снизу, по сравнению с контрольными мышами (сверху). EEG – ЭЭГ, histamine – гистамин, absence of histamine – отсутствие гистамина. Видно, что у нормальной мыши с наличием гистаминергических нейронов в туберомамиллярных ядрах гипоталамуса (TMN, окрашены желтым на фронтальном срезе) сразу после перемещения из «родной» клетки А в новую клетку В возникает ориентировочно-исследовательское поведение и гиппокампальный тета-ритм на ЭЭГ. У искусственного мутанта без гистаминергических нейронов ориентировочной реакции не возникает, животное пребывает в состоянии дремоты и сна (медленные волны на ЭЭГ). (Источник: Lin J.-S. et al. The waking brain: an update. // Cell. Mol. Life Sci. 2011. V. 68. P. 2499–2512.

До недавнего времени считалось, что гистаминергическая система является нисходящей по отношению к орексинергической, которая ею управляет, используя мощные древовидные ветвления своих аксонов, проецирующихся на нейроны ТМЯ. Однако недавние опыты показали, что вышеописанный фенотип гомозиготных мышей, нокаутных по гену ГДК, лишь частично сходен, а частично отличен от такового у гомозиготных орексин-нокаутных животных. Обе мутантные линии демонстрируют избыточную фрагментацию сна и увеличение представленности быстрого сна, но отличия заключаются в следующем: (1) у мышей без гистамина повышенный процент быстрого сна наблюдается в светлый, менее активный период суток, а у мышей без орексина – в темный, более активный; (2) в отличие от мышей, лишенных гистамина,

животные, лишенные орексина, не проявляют ни снижения бодрствования в «сумеречный» период (непосредственно предшествующий и следующий сразу за выключением света), ни нарушений ЭЭГ, и нормально реагируют увеличением бодрствования на помещение в новую обстановку; (3) те же животные, в отличие от лишенных гистамина, демонстрируют нарколепто-подобные приступы, а при помещении на вращающееся колесо – отсутствие двигательной активности.

Большой интерес привлекают также взаимоотношения между гистаминергической и меланинергической системами заднего гипоталамуса. Нейроны, содержащие пептид меланин-концентрирующий гормон, расположены там же, где орексинергические клетки, но разряжаются реципрокно орексинергическим и гистаминергическим. Они, видимо, играют особую роль в гипоталамо-понтинном уровне регуляции быстрого сна.

Гистаминергическая система играет важную роль в формировании нарколептического фенотипа. Хотя само заболевание связано с недостаточностью орексиновой передачи, в опытах на собаках-«нарколептиках» (породы доберман-пинчер) было показано, что во время катаплексических приступов активность гистаминергических нейронов сохраняется, в то время как серотонинергических – резко снижается, а норадренергических – вовсе прекращается. При этом антагонисты рецепторов H3 снижают избыточную сонливость и катаплексические приступы, блокируя, по-видимому, тормозные ауторецепторы, обеспечивающие отрицательную обратную связь, что приводит к увеличению выброса гистамина в синаптические щели. Уже несколько веществ такого рода проходят клинические испытания в качестве лекарственных средств для лечения нарколепсии.

Таким образом, согласно представлениям, сформировавшимся к концу первого десятилетия XXI века, гистаминергическая активирующая система ответственна в первую очередь за кортикальную активацию ЭЭГ и высшие (когнитивные) функции головного мозга. Тесно с ней связанная орексинергическая в большей степени ответственна за поведенческие проявления пробуждения и бодрствования, такие, как мышечный тонус, постуральные и локомоторные явления, потребление пищи и эмоциональное реагирование. Орексиновая недостаточность у человека является непосредственной причиной нарколептических приступов, а гистаминовая – избыточной дневной сонливости и внезапных «атак сна», характерных симптомов не только нарколепсии, но и многих других, гораздо более распространенных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона.

Кроме этого, модуляция гистаминергической системы может быть использована для лечения и других нарушений цикла бодрствование-сон. Так, трициклический антидепрессант доксепин не только тормозит обратный захват норадреналина и серотонина, но и является антагонистом рецепторов H1 и H2 и, вследствие этого, с успехом применяется для лечения бессонницы у пожилых больных. Наоборот, избыточная сонливость может быть подавлена введением антагонистов рецепторов H3.

Изучение гистаминергической ТМЯ системы с целью разработки новых веществ, подавляющих сонливость и усиливающих бодрствование, привело к открытию «пробуждающих» свойств монтирелина – не-гидролизуемого аналога тиролиберина, показавшего хороший эффект на модели «собачьей» нарколепсии. ТМЯ нейроны экспрессируют оба известных типа рецепторов тиролиберина, которые возбуждаются самим тиролиберинем и монтирелином. А на би-нокаутных по ГДК мышей монтирелин не действует. Таким образом, гистаминергическая система представляет собой важнейшую мишень для разработки новых «бодрящих» лекарственных препаратов, необходимых для лечения, в частности, нарколептиков и паркинсоников. При болезни Паркинсона большая часть «центров бодрствования»

постепенно дегенерирует, но гистаминергическая остается интактной, так что обратимый агонист H3 рецепторов способен вызывать бодрствование. Монтирелин же на этих больных почти не эффективен из-за разрушения дофаминергической системы.

Пересмотр представлений о восходящей ретикулярной активирующей системе: модель Сейпера

Однако представления о слаженном взаимодействии иерархически организованных «центров бодрствования», окончательно сформировавшиеся к концу первого десятилетия XXI века, с внедрением новых экспериментальных методов в первой половине второго десятилетия стали постепенно разрушаться. Оказалось, что нарушения поведения лабораторных грызунов, вызванные избирательным разрушением тел аминергических и холинергических клеток головного мозга, не столь разительны, как это можно было ожидать. Прияттам Широмаи, Дмитрий Геращенко и их сотрудники работали с крупными и сильными крысами линии Спраг-Доули (возрастом до 6 месяцев и массой до 620 г). Они показали, что локальные внутримозговые инъекции этим животным специфических сапорин-содержащих нейротоксинов, позволяющие «прицельно» разрушать химически специфичные нейронные тела, *не приводят* к значительным нарушениям цикла бодрствование–сон. Производимые ими разрушения поражали до 75% Hist/TMN нейронов, а также до 90% NA/LC и Ach/BF нейронов, почти не затрагивая, насколько можно судить по представленным авторами результатам морфологического контроля, окружающих клеток. При этом оказалось, что одновременное разрушение одной, двух и даже трех (!) систем у одних и тех же животных приводит через 20 дней лишь к минимальным изменениям цикла сон–бодрствование. Главным из этих изменений являлось двукратное снижение представленности бодрствования при переходе от светлого к темному периоду суток и быстрого сна - в светлое время суток. В значительной степени воспроизводился эффект, характерный для ГДК-нокаутных мышей. Известно и несколько более ранних работ, выполненных как на крысах, так и на кошках, в которых избирательное токсическое разрушение клеточных тел аминергических и холинергических нейронов вызывало лишь очень ограниченные нарушения ЭЭГ и поведения в бодрствовании.

Высказывалось соображение, что незначительный эффект «хронических» разрушений может быть связан, по крайней мере, отчасти, с довольно значительным сроком (по меркам «крысиной» жизни) восстановления; мол, за 3 недели после разрушения в мозге успевают произойти грандиозные восстановительные процессы. Однако применение новейшего оптогенетического метода позволяет производить кратковременное обратимое («острое») избирательное включение и выключение тех или иных нейронных групп у лабораторных мышей без всякого наркоза в условиях свободного поведения. В лаборатории Луиса де Личи при этом вновь были обнаружены очень умеренные эффекты (некоторое снижение представленности бодрствования и увеличение – медленного сна в темный период суток) обратимого избирательного торможения норадренергических нейронов LC в течение 1 ч у свободноподвижных мышей. Избирательная *активация* орексиновых нейронов (Orx/LHA) в тех же опытах увеличивала бодрствование и c-Fos экспрессию норадренергических (NA/LC) и гистаминергических (Hist/TMN) нейронов, однако «противостоять» депривации сна она не могла. У ГДК-нокаутных мышей был тот же поведенческий эффект; т.е. увеличение бодрствования происходило и в отсутствие всякого гистамина.

Столь слабый эффект необратимого субтотального разрушения сразу трех «ключевых» активирующих систем (включая гистаминергическую), чья роль в поддержании бодрствования, казалось бы, неопровержимо доказана еще со времен

Бремера, Мэгуна, Морущи, Линдсли, Линаса, Стериате и десятков других исследователей бесчисленными нейроанатомическими, нейрофизиологическими, нейрофармакологическими, нейрохимическими, нейрогенетическими и клинико-неврологическими данными, заставляет с большей осторожностью отнестись к «классической» схеме восходящих активирующих потоков. Возник вопрос: быть может, некоторые нейронные системы, активация которых воспринималась до недавнего времени как *причина* тонической деполяризации коры, на самом деле является ее *следствием*, а истинной причиной является активация каких-то других, еще неизвестных систем?

Эта предположение было полностью подтверждено дальнейшими исследованиями Клиффорда Сейпера и его сотрудников [Fuller et al., 2011]. Они обратили особое внимание на мезопонтинную область ретикулярной формации ствола. Разрушения именно в этой области, а не ниже и не выше по мозговой оси, приводили к возникновению *коматозного состояния* у подопытных животных, так же как и у неврологических больных. Однако эта область до недавнего времени оставалась почти не изученной. Неясным также оставался и относительный вклад дорзального (таламического) и вентрального (гипоталамического) восходящих потоков активации неокортекса. Авторы использовали в качестве модели всё тех же крыс Спраг-Доули – сильных животных чепрачного окраса (голова и шея черные, туловище серое, глаза темные), гораздо более «умных», чем крысы-альбиносы линии Вистар, прекрасной модели для изучения поведенческих и ЭЭГ последствий экспериментальных нейротоксических воздействий.

В первой серии исследований авторы наносили «прицельные» нейрохимические разрушения в области таламуса и базальной области переднего мозга. Оказалось, что почти полное разрушение нейронов всех таламических ядер (коленчатые тела оставались незатронутыми) с помощью локальных инъекций иботеновой кислоты не приводило ни к каким заметным изменениям ни в рисунках ЭЭГ и ЭМГ, ни в представленности медленного и быстрого сна в светлое и темное время суток. Спектральные характеристики ЭЭГ также не отличались от контрольных групп, за исключением сонных веретен, которые, как и следовало ожидать, полностью исчезали из ЭЭГ, и гиппокампального тета-ритма, мощность которого снижалась в темное время суток. Сложные виды поведения авторы не изучали, но простые его формы (активность в открытом поле, реактивность на новые объекты и внешние стимулы, поиски пищи, прыжки из камеры в камеру и т.п.) не отличались от контроля. Экспрессия c-Fos после длительных периодов бодрствования в различных отделах неокортекса, а также в «центрах бодрствования» - гистаминергическом (Hist/TMN), орексинергическом (Orx/LHA) и норадренергическом (NA/LC) была одинаково выражена у контрольных и аталамических крыс.

Базальная область переднего мозга состоит из крупноклеточных кортикопетальных холинергических и не-холинергических (по большей части ГАМК-ергических) нейронов, расположенных в следующих отделах головного мозга крыс: медиальная перегородка/диагональная полоска Брока, медиальная часть бледного шара, крупноклеточные базальное и преоптическое ядра и безымянная субстанция. Авторы производили почти полное разрушение всех нейронов этих структур с помощью инъекций высоких доз орексин-сапорина, «убивающего» все клетки, на поверхности которых есть рецепторы орексина. При этом ретроградные разрушения нейронов афферентных структур (Orx/LHA, Hist/TMN, NA/LC) отсутствовали. Дней через 10 после инъекций все животные с обширными билатеральными разрушениями внезапно впадали в коматозоподобное состояние – не реагировали на звуки и прикосновения, хотя сохраняли стволовые рефлекс, такие, как установочный рефлекс, исчезновение

которого считается верным признаком комы или наркоза. Животные теряли способность есть и пить, даже если пища или вода поступали им непосредственно в рот, так что нуждались в ежедневном введении сахарозы для поддержания жизни. В ходе недельного периода наблюдений никаких признаков выхода из комы не отмечалось. В ЭЭГ наблюдались постоянные высоковольтные медленные волны, хотя уровень сигнала на ЭМГ значительно варьировал в течение суток. Соответственно, спектральный состав ЭЭГ резко изменялся: Частотные компоненты >4 Гц почти полностью исчезали, а в диапазоне 1-4 Гц были значительно подавлены. Оставались в основном лишь компоненты 0,5-1 Гц. В темный период суток иногда наблюдались слабые попытки поведенческой активации, когда животное приподнималось и делало один-два шага, но ЭЭГ при этом не менялась, никаких признаков реакции пробуждения не наблюдалось. Какое-либо целенаправленное поведение полностью отсутствовало. Гистологические исследования выявили практически полное исчезновение нехолинергических и 90%-ое выпадение холинергических нейронов.

Для изучения поведенческой реактивности животные были помещены на 2 часа в клетки без крышек. Контрольные крысы непрерывно бегали всё это время, но коматозных приходилось непрерывно подталкивать. При этом тонус мышц на ЭМГ претерпевал адекватные изменения, но ЭЭГ оставалась монотонно синхронной. Анализ *c-Fos* экспрессии показал минимальную активность клеток неокортекса (поясная кора), сходную с той, которая отмечается при глубоком наркозе. В то же время нейроны «центров бодрствования» в гипоталамусе и стволе (His/TMN, Orex/LHA, NA/LC) показали высокий уровень экспрессии, такой же, как у контрольных животных. Получается, таким образом, что либо BF нейроны представляют собой релейную станцию, критически важную для передачи этих активирующих импульсов в неокортекс (как предполагают сами авторы), либо активация His/TMN, Orex/LHA и NA/LC вообще не нужна (!) для выхода их комы.

Эти результаты оказались неожиданными, так как из литературы известно, что, когда применяли более ограниченные разрушения в этой области, то столь драматичных изменений ЭЭГ и поведения не наблюдалось. Тогда авторы решили выяснить, с какими именно клетками связаны вышеописанные эффекты. Для этого они вводили в боковой желудочек иммуноглобулин-192-сапорин, избирательно «убивающий» до 95% *холинергических* нейронов, и не получили никакого эффекта ни на структуру цикла бодрствование-сон, ни на спектральные характеристики ЭЭГ, ни на *c-Fos* экспрессию в неокортексе, гипоталамусе и стволе (His/TMN, Orex/LHA, NA/LC) при принудительном бодрствовании. Затем авторы провели избирательное разрушение *не-холинергических* нейронов с помощью пониженной дозы орексин-сапорина, «убивающей» практически все эти клетки, но лишь 20% холинергических нейронов. Поразительно, но результат был тот же - никаких изменений! Каким образом бодрствование может поддерживаться холинергическими клетками BF в отсутствие ГАМК-ергических? И, что еще более странно, каким образом бодрствование может поддерживаться ГАМК-ергическими нейронами в отсутствие холинергических? И почему именно отсутствие *тех и других* приводит к коматозо-подобному состоянию? Или вообще химизм разрушенных клеток не имеет значения, а важно только их количество? Эти вопросы остаются пока без ответа...

Далее авторы задались естественным вопросом, каковы афференты нейронов BF? Для ответа на него они использовали известный ретроградный трасер – фрагмент холерного токсина – и вводили его в область безымянной субстанции. Авторы подтвердили известные из литературы данные о связи этой области главным образом с «центрами бодрствования» DA/VTA, NA/LC и 5-HT/DRN, о которых уже известно, что их избирательное разрушение никак не влияет на ЭЭГ и цикл бодрствование-сон.

Однако неожиданно авторы обнаружили ранее не известные мощные пространственно организованные проекции на нейроны BF со стороны *глутаматергической системы ростральных отделов ствола*. Этот проводящий путь начинается в дорзолатеральной части моста от ядра *praeopticus* (PC) и захватывает медиальное (MPB) и латеральное (LPB) парабрахиальные ядра, причем медиальные части моста проецируются на медиальные же участки крупноклеточного базального ядра, а латеральные – на латеральные.

Тогда возник следующий вопрос: что произойдет, если разрушить *этот* путь? Для ответа на вопрос авторы вводили орексин-сапорин либо прицельно в PC, MPB или LPB, либо неизбирательно в PB/PC комплекс. Оказалось, что разрушение LPB вызывает полуторакратное увеличение представленности медленного и двукратное – быстрого сна в темное время суток. При этом суточная представленность всего сна увеличивалась на 13%. А разрушение MPB вызывало удвоение медленного и утроение быстрого сна в темный период, так что суточная представленность всего сна увеличивалась на 30%. Никаких изменений спектрального состава ЭЭГ при этом не происходило. Разрушения в определенных точках области PC избирательно устраняли гиппокампальный тета-ритм в ЭЭГ во время быстрого сна, но на структуру цикла бодрствование-сон не влияли. Билатеральные разрушения прилегающих областей покрывки моста, включая синее пятно и парамедианную ретикулярную формацию, также не влияли на структуру цикла бодрствование-сон.

Резко контрастировали с этими результатами последствия разрушения всего комплекса PC/PB. Дней через 10 после локальной инъекции орексин-сапорина все животные внезапно впали в коматозное состояние, сходное с тем, которое наблюдалось после разрушения BF. В дальнейшем в течение 5-7 дней жизнь животных поддерживалась исключительно за счет введений глюкозы. Обратима ли была эта кома при более длительной передержке животных – остается неизвестным. ЭЭГ при этом была такой же, как после тотального разрушения нейронов BF – сплошной непрерывный поток дельта-волн (<1 Гц). В поведении отмечались лишь редкие мышечные подергивания, однако, как и в случае разрушения BF ядер, установочный рефлекс оставался сохранным.

Авторы проверили также, в какой степени у этих животных были затронуты холинергические (ACh/PPT/LDT) и NA-ергические (LC) клетки. Были обнаружены умеренные разрушения в области PPT и LC, не захватывавшие и половины всех клеток, и очень слабые – в области LDT (5-10%).

Двухчасовая мягкая тактильная стимуляция выявила, как и после разрушений в области BF, очень слабую c-Fos экспрессию в неокортексе. Однако наблюдалось и очень важное различие: экспрессия в гипоталамических «центрах бодрствования» His/TMN и Otx/LHA снижалась в 5 раз по сравнению с контролем! Экспрессия «немедленного раннего гена» в таламусе была такой же, как у контрольных животных во время естественного сна. В то же время Fos экспрессия в стволовых «центрах бодрствования» NA/LC и ACh/PPT находилась на высоком уровне, таком же, как у активно бодрствующих контрольных животных.

Авторы делают вывод о наличии двух восходящих активирующих подсистем в головном мозге модельных животных: (1) прецереулеус→медиальная перегородка→гиппокамп (PC→MS→Hipp, активация архипалеокортекса, тета-ритм в ЭЭГ); (2) парабрахиальные ядра/прецереулеус→базальная область переднего мозга→неокортекс (PB/PC→BF→NC, активация неокортекса, десинхронизация в ЭЭГ). Именно эти два вентральных параллельно идущих проводящих пути и формируют критически важную восходящую активирующую систему, идущую от мезопонтинной покрывки и ответственную за формирование реакции пробуждения в поведении и ЭЭГ

и поддержание состояния бодрствования, с одной стороны, и активацию новой и древней коры в быстром сне – с другой. Глутаматергические нейроны прецереулеуса и парабрахиальных ядер содержат «вперемешку» как REM-on, так и REM-waking-on клетки, проецирующиеся на ВФ. Очевидно, что эта система в целом совпадает с восходящей частью модели регуляции быстрого сна Сейпера-Люппи (**рис. 12А**), рассматриваемой далее. Однако возникает интригующий вопрос – зачем нужны многочисленные холинергические и аминергические системы в головном мозге грызунов, если они являются «внешними» по отношению к механизмам бодрствования и их активация является, видимо, *следствием* пробуждения и поведенческой активности, а не их причиной?

Интересно, что область парабрахиального ядра моста хорошо известна как часть системы, регулирующей потребление пищи у лабораторных крыс и кошек. Показано, что вкусовые стимулы по парасимпатическим нервам поступают в ядро одиночного пучка, имеющее мощные проекции в РВ, и оттуда поступают в специфические ядра таламуса. Недавно было обнаружено, что у мыши нейроны РВ, кроме глутамата, выделяют пептид кальцигенин, подавляющий аппетит путем воздействия на клетки центрального ядра миндалины. В свою очередь, кальцигенинергические нейроны РВ находятся под тормозным контролем со стороны полукружного ядра, получающего информацию о содержании в крови «фактора голода» - полипептида грелина. Эта клетки, кроме ГАМК, выделяют на постсинаптические нейроны РВ агутиподобный пептид [Carter et al., 2013]. Какие именно клетки участвуют в работе «центра бодрствования» в РВ – те же самые, что подавляют аппетит, или другие, и какова функциональная взаимосвязь между этими двумя важнейшими системами мозга человека – пока не известно и является предметом дальнейших исследований

Конечно, головной мозг у человека и, видимо, других приматов гораздо более сложен и чувствителен к разрушениям, чем мозг модельных животных – мышей, крыс и кошек. Достаточно вспомнить такое генетическое заболевание, как фатальная семейная инсомния [Ковальзон, 2011; Kryger et al., 2011], причиной которой, по-видимому, является полное разрушение клеток ретикулярного таламического ядра – одного из «центров сна», разрушение которого в вышеописанных опытах Сейпера никаких серьезных поведенческих нарушений у крыс не вызывало. Однако наличие более сложной и уязвимой для разрушений системы регуляции бодрствования у человека не отменяет вопроса о ее эволюции и роли в фило- и онтогенезе, ответ на который, можно надеяться, будет дан будущими исследованиями.

Механизмы медленного сна

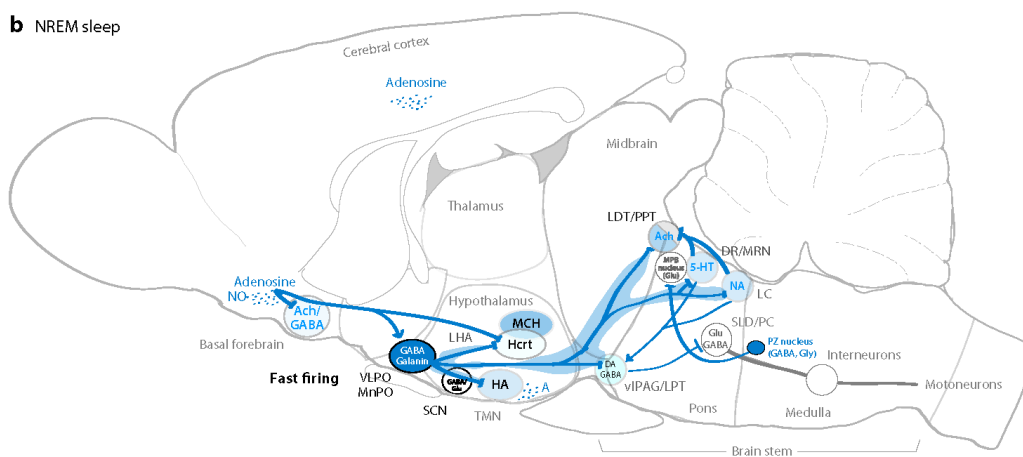


Рис. 8. Регуляция медленного сна. «Центр сна» в преоптической области гипоталамуса (темно-синий овал), нервные клетки которого выделяют ГАМК и галанин, тормозит «центры бодрствования» в стволе и гипоталамусе. Эндogenous «регуляторы сна» - аденозин и NO – тормозят активирующий центр в базальной области переднего мозга, орексин/гипокретинергические и гистаминергические нейроны гипоталамуса. Аденозин активирует «центр сна» VLPO/MnPO. Отмечены также ГАМК/глицинергические парафациальные нейроны медуллярного «центра сна» (PZ), тормозящие основной глутаматергический «центр бодрствования» в медиальном парабрахиальном ядре (MPV). (Источник: Richter et al. // *Annu. Rev. Neurosci.* 2014. V. 37. P. 503–531.)

В наших предыдущих работах был детально описан гипоталамический «центр сна» переднего гипоталамуса, локализация которого в вентро-латеральной и срединной преоптической области (VLPO/MnPO) была впервые открыта, по-видимому, знаменитым венским нейроанатомом фон Экономо в 1917 г., но окончательно подтверждена тонкими гистохимическими, нейрофизиологическими и нейрофармакологическими методами лишь через 70 лет – в конце 80-х – начале 90-х годов XX века. Общим для этих нейронов является выделение одного и того же химического посредника - гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), главного тормозного вещества мозга. В "центре сна" VLPO/MnPO ГАМК солокализуется с пептидом галанином (Gal), усиливающим её действие. Ядро VLPO состоит из плотной центральной части и более диффузной периферической. При специфических разрушениях этих нейронов в экспериментальных условиях суточное количество медленного и быстрого сна снижается более чем в 2 раза, но полностью сон не исчезает. При разрушении центральной части, имеющей значительные проекции в гистаминергическую туберомамиллярную область заднего гипоталамуса, страдает в основном медленный сон, а при разрушении периферической, иннервирующей в большей степени серотонинергические нейроны ядер шва и норадренергические клетки синего пятна – быстрый.

В свою очередь, таламокортикальная система в головном мозге млекопитающих устроена так, что при прекращении активирующего притока вследствие включения тормозной системы VLPO она спонтанно переходит в состоянии своеобразной «функциональной изоляции», блокируя сигналы, поступающие от органов чувств, и ничего не подавая на выход. Прекращение разрядов холинергических клеток покрышки моста PPT/LDT (главного источника активации таламокортикальных нейронов), возникающее при переходе от бодрствования ко сну, приводит к гиперполяризации этих нейронов под воздействием сильных тормозных импульсов. Последние исходят из ГАМК-ергических клеток ретикулярного таламического ядра. Эти события приводят к двум важнейшим последствиям: (1) блокаде передачи зрительных и слуховых импульсов - на кору; (2) циркуляции импульсов по множеству трехнейронных цепочек: таламокортикальные нейроны - корковые нейроны – ретикулярные таламические нейроны, что является нейрофизиологической основой таких ЭЭГ характеристик медленного сна, как дельта- и сигма-активность (медленные волны и веретена) и K-комплексы. Таким образом, еще в 2010 году считалось, что таламус играет критическую роль в системе восходящей активации, «открывая ворота» для потока сенсорной информации к коре во время бодрствования и «закрывая» их во время сна.

Что касается ГАМК-ергических нейронов срединного преоптического ядра (MPO, MnPO), которые подобно клеткам VLPO, также активны во сне, то они, проецируясь в паравентрикулярное и дорзомедиальное ядра гипоталамуса (PVH/DMH) и бледные ядра шва (nucleus pallidus) задних отделов продолговатого мозга, вероятно, играют важную роль в терморегуляции. Ведь регуляция температуры тела, как известно, тесно связана с поведенческими состояниями. Показано, что эти нейроны вызывают торможение нейронов «центра бодрствования» (вероятно, орексин-

содержащих) и возбуждение – «центра сна» в латеральном гипоталамусе (возможно, меланинергических) [Ковальзон, 2011].

Нейроны VLPO, содержащие галанин, идентифицированы в мозге самых разных животных: ночных грызунов (мыши, крысы), дневных грызунов (южноамериканский дегу), ночных хищных (кошки), дневных и ночных обезьян и человека. Однако активность этих нейронов у *приматов* в цикле сон-бодрствование пока не исследована. Даже обширные разрушения в области ГАМК/галанинергического «центра сна» VLPO/MnPO у крыс не приводят к полному исчезновению медленного и быстрого сна, а лишь к двукратному снижению его представленности и трехкратному снижению дельта-индекса ЭЭГ. Такие животные могут *переходить* из бодрствования в медленный сон, но не могут его *поддерживать*. По-видимому, тормозная система VLPO/MnPO нужна главным образом для того, чтобы удерживать «центры бодрствования» в «выключенном» состоянии. Какие системы ответственны за сам процесс засыпания – остается неизвестным; ранее предполагалось, что ведущую роль в этом процессе играет серотонинергическая система дорзальных ядер шва. Недавние тщательные исследования учеником М.Жуве Казуя Сакаи (2011) активности не только крупных и средних, но и мелких клеток в цикле бодрствование-сон выявили высокую анатомическую, нейрохимическую и функциональную гетерогенность нейронов дорзальных ядер шва мыши. Большинство нейронов этой области (52%) является, действительно, серотонинергическими (5HT/DR), и почти все из них (48%) активны лишь в бодрствовании, однако значительная часть (25% всех клеток) – активны во сне, причем, судя по форме спайка, 19% из них – ГАМК-ергические, а 6% - серотонинергические.

В свое время было показано, что серотонин непосредственно тормозит таламо-кортикальные нейроны и активирует всю ГАМК-ергическую таламо-кортикальную тормозную систему: ретикулярное таламическое ядро и интернейроны таламуса и коры, вызывая синхронизацию медленных ритмов в ЭЭГ. Кроме того, было показано прямое торможение серотонином активирующих систем: холинергических нейронов ствола и базальных ядер переднего мозга, а также орексинергических нейронов Orex/MH. До недавнего времени считалось, что именно вышеупомянутая небольшая группа активных во сне нейронов 5HT/DR ответственна за важнейшее событие в цикле бодрствование-сон: снятие облегчения (disfacilitation) с систем восходящей активации коры мозга, с которого начинается процесс засыпания, и лишь во вторую очередь подключаются ГАМК/галанинергические нейроны VLPO/MnPO. Было выдвинуто предположение, что именно серотонин, благодаря разнообразию клеток, его синтезирующих, чрезвычайно высокому «древовидному» ветвлению их аксонов (до миллиона окончаний одного аксона!) и огромному количеству различных видов рецепторов (не менее 15 типов и подтипов), играет важную роль и в регуляции бодрствования, и в запуске медленного сна.

Однако вышеупомянутые опыты с разрушением таламической и серотонинергической систем вновь поставили вопрос об альтернативных «центрах сна». Еще в ранних работах по ретикулярной формации было показано наличие «центра сна» на уровне продолговатого мозга/ядра одиночного пучка (так называемая «бульбарная синхронизирующая система Морущи»), однако точная локализация и нейрохимическая идентификация этих клеток оставались неизвестными вплоть до конца первого десятилетия XXI века. Совместными усилиями лабораторий К.Сейпера и преемника М.Жуве Ж.-Ш.Лина этот центр был, наконец, идентифицирован в головном мозге крыс и мышей [Anaclet et al., 2012, 2014]. Вначале авторы проводили с помощью фрагмента холерного токсина ретроградное мечение активных во сне медуллярных афферентов «центра бодрствования» в медиальном парабрахияльном ядре (MPB),

рассмотренного выше. Они обнаружили область, насыщенную такими клетками, латеральнее и дорзальнее ядра лицевого нерва, и назвали ее *парафациальной зоной* (PZ). Затем они проводили избирательное и «прицельное» разрушение клеточных тел нейронов этой области с помощью антиорексин-В иммуноглобулин-сапорина и обнаружили полуторакратное увеличение бодрствования в светлое время суток и за сутки в целом за счет снижения представленности медленного сна. Дальнейшее применение новейших оптогенетических и оптохимических методов раздражения и торможения нейронов системы PZ→PB→BFmc→PFC (парафациальная зона→парабрахиальная зона→крупноклеточное ядро базальной области переднего мозга→префронтальная кора) у мышей привело авторов к формулированию следующих выводов: (1) в PZ области роstralной части продолговатого мозга находится мощное скопление тормозных ГАМК-ергических нейронов, моносинаптически подавляющих активность активирующих глутаматергических клеток PB; последние, как указывалось выше, представляют собой важнейшую часть восходящей активирующей системы, моносинаптически иннервируя крупноклеточное ядро базальной области переднего мозга, нейроны которого, в свою очередь, проецируются в неокортекс, выделяя глутамат, ацетилхолин и ГАМК; (2) «центр сна» в PZ является «дополнительным» по отношению к гипоталамическому – при его разрушении или обратимом выключении представленность медленного сна снижается вдвое, но не за счет укорочения (при одновременном учащении) его эпизодов, как это происходит при подавлении «центра сна» VLPO, а наоборот – за счет *урегания* (без существенных изменений длительности) отдельных эпизодов.

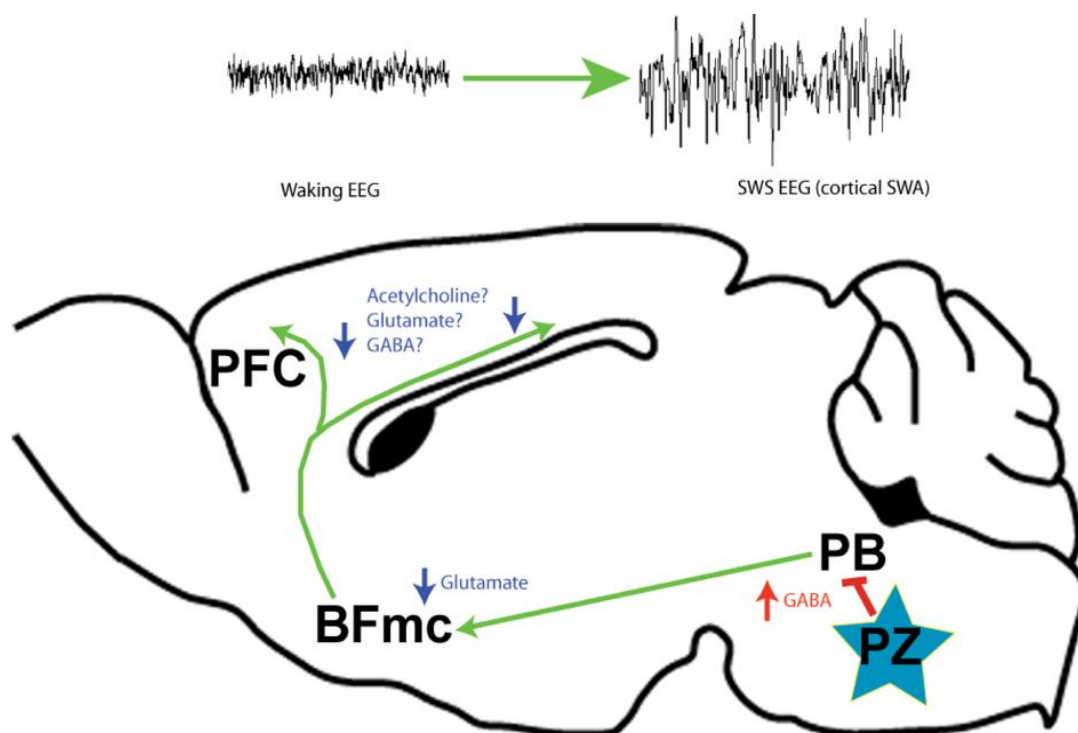


Рис. 9. ГАМК-ергическая парафациальная зона (PZ, отмечена голубой звездочкой) – медуллярный «центр сна». При активации *in vivo* PZ нейроны быстро вызывают медленный сон и дельта-волны в ЭЭГ, а также моносинаптическое выделение ГАМК (красная тормозная стрелка) на глутаматергические парабрахиальные активирующие нейроны (PB), которые непосредственно проецируются на крупноклеточные ядра базальной области переднего мозга (BFmc). Последние, в свою очередь, проецируются на префронтальную (PFC) и другие области неокортекса, выделяя, по-видимому, глутамат, ацетилхолин и ГАМК. Обозначения: waking EEG – ЭЭГ в бодрствовании; SWS EEG (cortical SWA) – ЭЭГ в медленном сне, медленные волны в коре. (Источник: Anaclet et al. The GABAergic

parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center // Nat. Neurosci. 2014. V. 17. No. 9. P. 1217-1226.)

Опто/хемотимуляция PZ клеток вызывала необычно длительный и глубокий медленный сон у мышей, с огромными дельта-волнами. Он напоминал тот, который наблюдается при «отдаче» сна после его длительной инструментальной депривации. Авторы обнаружили после этого своеобразную «отдачу» бодрствования, подтверждающую неоднократно высказывавшееся разными авторами предположение о его также гомеостатической регуляции. Одновременно отмечалось полное длительное подавление быстрого сна в течение, по крайней мере, 9 часов. Авторы высказывают предположение, что медуллярный «центр сна» реагирует в первую очередь на нутриционную импульсацию, приходящую к нему со стороны близко расположенного парасимпатического ядра одиночного пучка. Это может быть причиной сна, возникающего, например, после приема обильной и/или жирной пищи и т.д.

В последние годы внимание исследователей привлечено еще к одной эволюционно древней тормозной системе в головном мозге, использующей в качестве химического посредника нуклеозид аденозин. Аденозин образуется в мозге при расщеплении АМФ в ходе обычного энергетического обмена (АТФ-АДФ-АМФ) нейронов и глиальных клеток, и выделяется из мембраны клеточных стенок, а не из синаптических щелей, и потому не может быть назван медиатором в строгом смысле слова. Однако он взаимодействует с двумя типами специфических метаболитных рецепторов на поверхности нейронов и оказывает тормозящее действие на активность последних. Одна из гипотез связывает природу медленного сна с постепенным накоплением в ходе длительного бодрствования тормозных метаболитов в области расположения активирующих систем мозга (**Рис. 8**). В частности, имеются экспериментальные подтверждения накопления аденозина, как фактора запуска медленного сна, в базальной области переднего мозга. С другой стороны, у искусственно выведенных мышей-мутантов с генетическим отсутствием рецептора аденозина A_1 не было обнаружено ни изменений суточной представленности медленного и быстрого сна, ни изменения «отдачи» в ответ на депривацию сна. Так что эта проблема еще далека от своего решения – возможно, что аденозинергическое торможение «центров бодрствования» также является «внешним», «вторичным», не причиной, а следствием наступления сна.

Если с точки зрения нейронной активности бодрствование можно описать как состояние тонической деполяризации, то медленный сон, казалось, является состоянием "*тонической гиперполяризации*". При этом направление перемещения основных ионных потоков, формирующих потенциал мембраны нейрона и участвующих в проведении нервного импульса по аксону (катионов Na^{++} , K^+ , Ca^{++} , анионов Cl^-), а также важнейших макромолекул - из клетки во внеклеточную жидкость и обратно - меняется на противоположное. Однако внутриклеточная регистрация активности нейронов коры мозга не подтвердила вполне гипотезы М.Стериаде о тонической гиперполяризации мембраны в период медленного сна. Вместо этого обнаружена, скорее, резкая смена предельной гиперполяризации (-75 – -90 мВ) и предельной деполяризации (-61 мВ) в ритме дельта-волн, создающая впечатление своего рода электрической «прокачки», «продувки», «прочистки» мириадом ионных канальцев во время медленного сна.

Наша гипотеза об «очистке» ткани мозга во время медленного сна (так называемая «вантузная» гипотеза, как ее назвала М.Л.Пигарева) получила неожиданное подтверждение в опытах Майкен Недергор и ее сотрудников в связи с открытием ими так называемой «глимфатической» системы головного мозга [Xie et al., 2013; O'Donnell et al., 2015]. Они показали, что в бодрствовании астроциты неокортекса обладают

способностью «насосывать» воду из межклеточной жидкости, снижая ее текучесть, и при этом «разбухать», частично перекрывая межклеточное пространство. Это приводит к почти полному прекращению межклеточного тока ликвора и накоплению «уродливых» несвернутых белков, которые по разным причинам не могут быть уложены шаперонами, не метятся убиквитином и не подвергаются протеолизу. К таким молекулам относится, в частности, потенциально токсичный для нервных клеток β -амилоид – белок, в большом количестве присутствующий у пациентов с болезнью Альцгеймера. Подобные белки хоть и в небольшом количестве, но всё же образуются и в норме в ходе продолжительного бодрствования. В силу крупных размеров они не могут быть выведены с венозной кровью. В организме такие молекулы устраняются с помощью лимфатической системы, но в головном мозге она отсутствует. Вместо нее, по данным авторов, функционирует ее аналог – «глиальная лимфатическая» или «глимфатическая» система, которая активна во время медленного сна. При этом в астроцитах открываются особые микропоры, по которым вода выходит в межклеточное пространство, астроциты «сжимаются», межклеточные каналцы расширяются (у мышей – раза в полтора), текучесть межклеточного ликвора повышается и его ток быстро уносит все «вредные» молекулы (рис. 10). Последние диффундируют во внутрижелудочковую среду, откуда с нисходящим током ликвора удаляются и окончательно инактивируются в печени и почках.

Сигналом к активации глимфатической системы является, вероятно, ослабление норадренергического тонуса, возникающее при засыпании. Авторы высказываются в пользу гипотезы о том, что *и нормальный* процесс засыпания происходит под влиянием каких-то метаболитов (аденозин и др.), накапливающихся в ткани головного мозга при длительном бодрствовании и эффективно удаляющихся во сне. Таким образом, эти работы экспериментально подтвердили правильность распространенных представлений о сне (медленном сне) как о состоянии жизнедеятельности, необходимом для «очистки» мозга от вредных веществ - представлений, уходящих корнями в теорию «гипнотоксинов» Анри Пьерона. Эти замечательные результаты, полученные с применением новейших методов двухфотонной конфокальной микроскопии, позволяющей наблюдать ткань мозга на глубине более одного миллиметра у ненаркотизированного животного с безболезненно зафиксированной головой, и цветного функционального картирования при помощи флуоресцентных меток, активно обсуждаются специалистами в настоящее время.

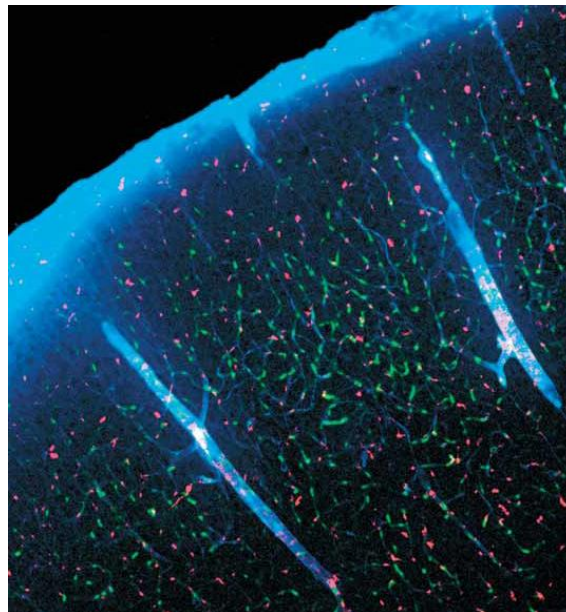


Рис. 10. Во время сна объем клеток головного мозга у лабораторных мышей сокращался более чем наполовину, соответственно расширялись каналцы (голубой цвет) между клетками, заполненные спинномозговой жидкостью. Так работает «мусоропровод» по выведению из мозга токсических «отходов». Двухлучевая конфокальная микроскопия. Credit: Jeff Iliff and Maiken Nedergaard.

Таким образом, говоря о функции медленного сна, нужно отметить в первую очередь следующие гипотезы.

1. «Прокачка» ионных каналцев («вантузная» гипотеза) [Ковальзон В.М., 2012].
2. Синтез макромолекул [Mackiewicz M. et al., 2007 - см.: Ковальзон, 2011; Левин и Полуэктов, 2013].
3. Удаление несвернутых белков («дренажная» гипотеза) [Nedergaard M. et al., 2013, 2015].
4. Оптимизация управления внутренними органами (неоднократно излагавшаяся самим автором [Пигарев, 2011-2014]).

Биохимия мозга и механизмы быстрого сна

Несмотря на «адресный» характер доставки большинства нейромедиаторов к определенным нейронам, их связывания с рецепторными белками, обратного захвата и утилизации, какая-то их часть сохраняется в течение большего или меньшего промежутка времени и диффундирует по межклеточной жидкости, что позволяет говорить о *биохимической среде головного мозга* в целом. Среда эта в трех базисных состояниях – бодрствовании, медленном и быстром сне – различается кардинально.

Таблица 1. Упрощенная схема выделения основных медиаторов головного мозга в цикле бодрствование-сон.

Нейро-передатчики	Бодрствование	Медленный сон	Быстрый сон
Ацетилхолин	↑↑	↓→↓↓	↑↑
Глутамат	↑↑	↓→↓↓	↑↑
Норадреналин	↑↑	↓→↓↓	↓↓
Серотонин	↑↑	↓→↓↓	↓↓
Гистамин	↑↑	↓→↓↓	↓↓
Дофамин	= (↑)	= (↓)	↑
ГАМК	↓↓	↑→↑↑	↓
Орексин/ гипокретин*	↑↑	↓	↓↓
МКГ**	↓	↓	↑↑

*Орексин (гипокретин) - открытый в 1998 г. пептид–медиатор ЦНС.

**МКГ – меланин-концентрирующий гормон холоднокровных позвоночных, открытый в 1983 г.; в 1985 г. была обнаружена его роль пептида-медиатора в ЦНС млекопитающих.

Примечание. Стрелка вверх – повышение выделения; двойная стрелка вверх - значительное повышение выделения; стрелка вниз – снижение выделения; двойная стрелка вниз - значительное снижение выделения; горизонтальная стрелка вправо – постепенное понижение/повышение выделения; знак равенства – выделение без изменений; стрелка в скобках – данные сомнительны.

Как видно из таблицы, в бодрствовании межклеточная жидкость насыщена теми медиаторами, которые оказывают главным образом активирующий (деполяризующий) эффект на постсинаптическую мембрану. Во время медленного сна («царства ГАМК») все эти молекулы быстро исчезают из жидкой среды мозга и заменяются основным тормозным медиатором головного мозга – ГАМК, концентрация которого нарастает по мере углубления медленного сна.

Исключительным своеобразием отличается биохимическая среда головного мозга в состоянии быстрого сна. Высокий уровень ацетилхолина и глутамата сочетается с полным отсутствием орексина (гипокретина) и мозговых аминов – норадреналина, серотонина и гистамина, за исключением дофамина, концентрация которого может даже превышать таковую в бодрствовании. Появляется новый медиатор – пептид МКГ, опосредующий гипоталамо-понтинный уровень регуляции быстрого сна. Выделение ГАМК в целом значительно снижается, но сохраняется высоким в местах скопления орексинергических (срединный гипоталамус, Orex/MH), гистаминергических (туберомамиллярные ядра заднего гипоталамуса, Hist/TM), серотонинергических (дорзальные ядра шва, 5HT/DR) и норадренергических (синее пятно, NA/LC) нейронов. В этих системах ГАМК-ергические нейроны играют роль «замка», препятствующего деполяризации этих клеток в течение всего периода быстрого сна.

Столь радикальная смена биохимической среды головного мозга в цикле бодрствование-сон, естественно, сочетается с глобальными изменениями в работе большинства нейрональных систем, детально изложенными в ряде обзоров [Ковальзон, 2011; Kryger et al., 2011] и, соответственно, фундаментальными психическими изменениями у человека.

В «классической» модели регуляции быстрого сна Хобсона-Маккарли (первоначальная версия которой была опубликована еще в 70-е годы XX века) ведущую роль играло реципрное взаимодействие между холинергической и моноаминергической системами ствола [Ковальзон, 2011; Петров, Гиниатуллин, 2012; Левин, Полуэктов, 2013; Kryger et al., 2011; Brown et al., 2012; Richter et al., 2014] (рис. 11). Согласно этой модели, «центр» быстрого сна в стволе мозга включает области латерально-дорзальной и педункуло-понтинной покрышки, сублатеродорзальное ядро и прецереулеус (LDT/PPT/SLD/PC). Нейроны этих областей выделяют ацетилхолин (Ach), глутамат (Glu), ГАМК (GABA) и активируют клетки базальной области переднего мозга (basal forebrain) и коры (cerebral cortex), а также вызывают быстрые движения глаз и мышечную атонию (REM atonia). Нейроны же гипоталамического «центра» быстрого сна, выделяющие пептид МКГ (MCH), подавляют тормозные механизмы быстрого сна, включающие вентролатеральную область околосреднего серого вещества, латеральную покрышку моста, дорзальные ядра шва и синее пятно (vIPAG/LPT/DR/LC). Предполагается, что во время медленного сна серотонинергические нейроны шва и норадренергические – синего пятна тормозят холинергические нейроны дорзальной покрышки. Во время быстрого сна эти нейроны «замолкают», предоставляя возможность холинергическим нейронам генерировать признаки быстрого сна, включая активацию ЭЭГ и мышечную атонию. Реципрная

активность холинергических REM-on и аминергических REM-off нейронов управляет, согласно этой модели, циклическим чередованием эпизодов медленного и быстрого сна. Кроме того, во взаимном торможении REM-on и REM-off нейронов принимают участие ГАМК-ергические клетки SLD/PC. Во время быстрого сна они участвуют в активации коры - посредством своих восходящих проекций, и в поддержании мышечной атонии – посредством нисходящих. А во время медленного сна они сами тормозятся нейронами vlPAG/LPT.

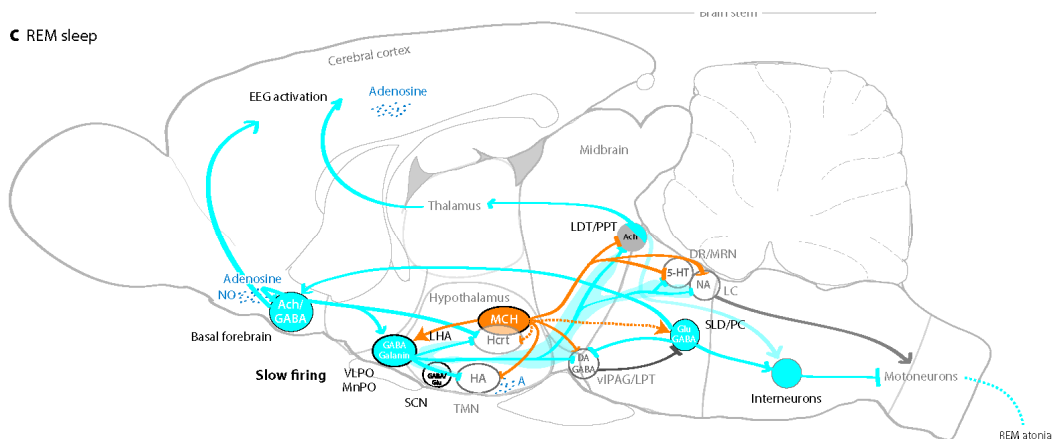


Рис. 11. Регуляция быстрого сна. Объяснения и сокращения – в тексте. (Источник: Richter et al. // Annu. Rev. Neurosci. 2014. V. 37. P. 503–531.)

В современной же модели (Сейпера-Люппи) такую роль играют глутаматергическая и ГАМК-ергическая системы при участии системы орексина/МКГ, а холинергическая/моноаминергическая системы играют подчиненную роль. Несомненно, что холинергические нейроны PPT-LDT являются по своим свойствам **REM-on** и, возможно, тормозят ГАМК-ергические клетки LPT, однако сами они не тормозятся непосредственно этими нейронами. Таким образом, холинергические нейроны ствола, согласно современной модели, являются *внешними* по отношению к переключающему механизму быстрого сна. То же самое можно сказать и по отношению к моноаминергическим нейронам ствола, которые могут активировать ГАМК-ергическую область **REM-off**, но сами не тормозятся непосредственно клетками SLD.

Согласно современной модели регуляции быстрого сна (Сейпера-Люппи), разработанной во второй половине первого десятилетия XXI века [Ковальзон, 2011; Fuller et al., 2007; Saper et al., 2010; Luppi et al., 2013; Ramaligam et al., 2013], «центр» быстрого сна, ответственный за его генерацию, состоит из двух частей - **REM-on** и **REM-off**, локализованных как в «центре сна» переднего гипоталамуса, так и в «центре быстрого сна» в покрышке моста. Периферическая часть VLPO (eVLPO) тормозит ГАМК-ергические **REM-off** клетки (своего рода «выключение выключателя», т.е. включение), расположенные в вентролатеральной части околотоводопроводного серого вещества (vlPAG) и латеральной части покрышки моста (LPT). Таким образом, снимается торможение трех популяций **REM-on** нейронов в дорзолатеральном понтинном квадранте, формирующих восходящие активирующие, нисходящие тормозные влияния и отрицательную обратную связь (рис. 12А). Во-первых, растормаживаются глутаматергические клетки в области ядер моста presoceruleus (PC) и parabrachialis (PB), которые проецируются в область медиальной перегородки (MS) и в базальные ядра переднего мозга (BF), вызывая гиппокампальный тета-ритм и десинхронизацию

неокортикальной ЭЭГ. Эта глутаматергическая система PC/PB→MS→BF→HIPPOCAMPUS→NEOCORTEX и является, видимо, субстратом той мощной восходящей активации, под доминирующим воздействием которой находится неокортекс и архипалеокортекс весь период быстрого сна (рис. 12А). Во-вторых, снимется торможение ГАМК-ергических нейронов в сублатеродорзальном ядре (SLD), формирующих тормозную обратную связь к вышеуказанным **REM-off** нейронам в области vIPAG/LPT (рис. 12А). В-третьих, включается нисходящее торможение глутаматергических нейронов в SLD, проецирующихся на глицинергические/ГАМК-ергические интернейроны в вентральных рогах спинного мозга и вызывающих атонию путем гиперполяризации (торможения) мотонейронов (рис. 12В). Кроме того, глутаматергические нейроны SLD проецируются на другие, также глутаматергические клетки, расположенные в промежуточной части вентромедиального продолговатого мозга, которые, в свою очередь, проецируются на те же глицинергические/ГАМК-ергические интернейроны, подавляя еще и миоклонические подергивания, характерные для быстрого сна. Таким образом, активация eVLPO запускает целый каскад событий, включая характерные изменения на ЭЭГ и атонию. Холинергические (активные) и аминергические (молчащие) системы модулируют быстрый сон, воздействуя либо на **REM-off**, либо на **REM-on** группы нейронов, либо на те и другие одновременно.

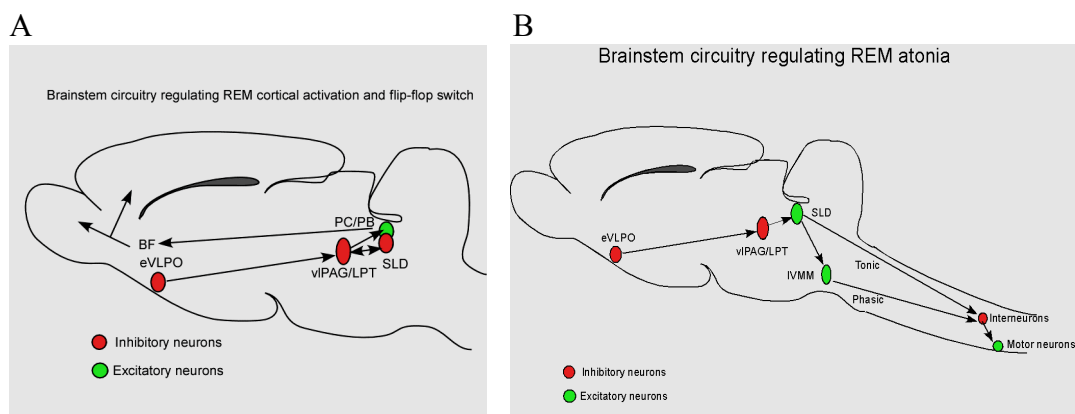
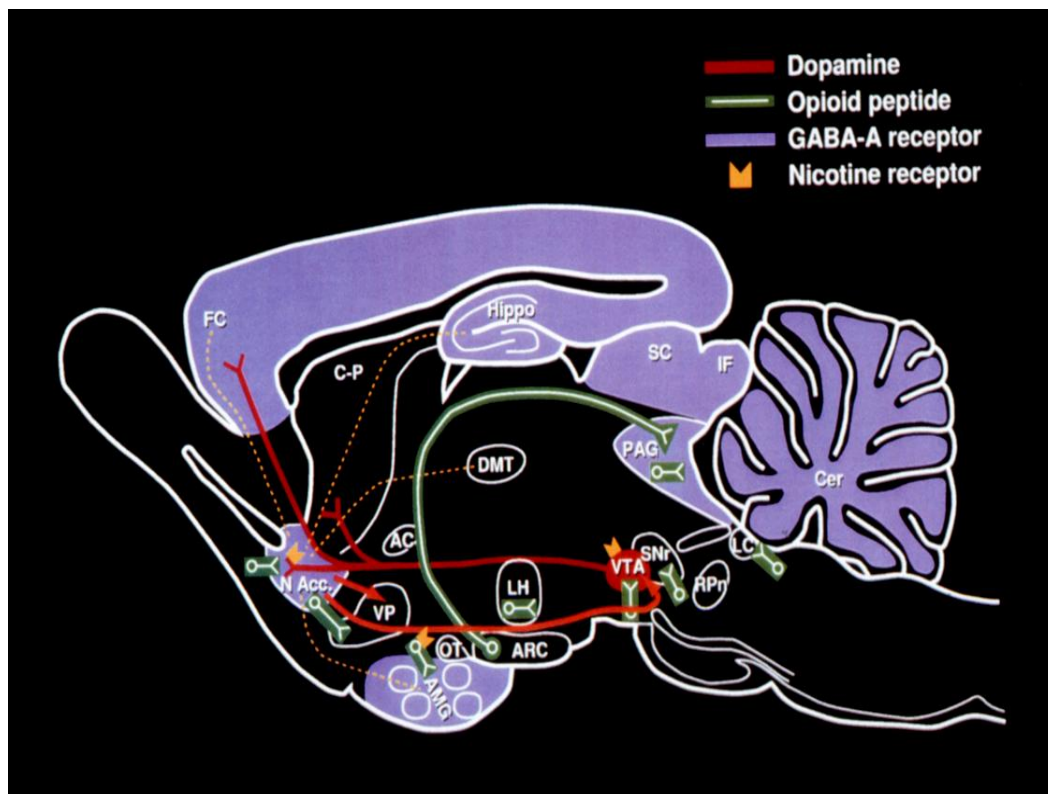


Рис. 12. Регуляция быстрого сна. Модель Сейпера-Люппи. Заголовки: А, нейронные цепочки ствола, регулирующие кортикальную активацию в быстром сне и мозговой «переключатель»; В, нейронные цепочки ствола, регулирующие атонию в быстром сне. Обозначения: Inhibitory neurons – тормозные нейроны; Excitatory neurons – активирующие нейроны. Прочие обозначения и объяснения – в тексте. (Источник: Fuller et al. // J. Physiol. 2007. V. 584. No.3. P. 735–741.)

Особо нужно сказать о роли дофаминергической системы мозга в нормальной регуляции бодрствования и сна, которая долгие десятилетия оставалась загадочной. Другие аминергические системы мозга – норадренергическая (NA), клетки которой расположены в области синего пятна (LC), серотонинергическая (5-НТ), локализованная главным образом в дорзальных ядрах шва (DR), и гистаминергическая (НА), находящаяся в туберомамиллярных ядрах заднего гипоталамуса (ТМН), оказывают мощные активирующие (тонические деполяризующие) воздействия, как восходящие (на нейроны неокортекса и архипалеокортекса), так и нисходящие (на мотонейроны спинного мозга). Нервные клетки этих систем, весьма активные в бодрствовании, прогрессивно снижают свою импульсацию в медленном сне и полностью (или почти полностью) «замолкают» в быстром. Таким образом, считается, что эти три мозговые системы, наряду с холинергической (Ach), глутаматергической (Glu) и сравнительно недавно открытой орексин/гипокретинергической (Orx/Hcr),

участвуют в поддержании «тонуса неокортекса» и мышечного тонуса в бодрствовании [Ковальзон, 2011; Kryger et al., 2011; Brown et al., 2012; Richter et al., 2014]. Однако ранние исследования не выявили заметных изменений активности дофаминергических нейронов nigростриатной системы (локализованных в компактной части черного вещества, обозначаемой сокр. лат. SNr или SNpc, и прилежащей вентральной покрывке, VTA, **рис. 13**) в цикле сон-бодрствование у крыс и кошек.



Автор рисунка: Dr. Timothy Roehrs, 2007

Рис. 13. Дофаминергическая система вентральной покрывки и ее проекции на парасагитальном срезе головного мозга крысы (SNr=SNpc).

Поэтому считалось, что, в отличие от прочих мозговых аминергических систем, эти клетки не участвуют в регуляции бодрствования и сна. В дальнейшем, однако, было обнаружено, что концентрация внеклеточного дофамина в местах проекции nigростриатных нейронов колеблется в цикле бодрствования-сна, снижаясь в медленном сне по сравнению с бодрствованием и вновь повышаясь в быстром. Оставалось непонятным, за счет чего же изменяется выброс дофамина в стриатуме, если частота импульсации нейронов SNpc, его синтезирующих, не меняется? Однако более тщательное изучение характеристик дофаминергических нейронов вентральной покрывки среднего мозга выявило существенные различия в рисунке (паттерне) разрядов в быстром сне по сравнению со спокойным бодрствованием и медленным сном. В быстром сне значительно возрастает представленность разрядов в виде специфических «вспышек», «пачек» (bursts), причем внутри каждой вспышки (пачки) амплитуда разрядов прогрессивно снижается (**рис. 14а,с**). Аналогичные изменения рисунка разрядов дофаминергических нейронов вентральной покрывки (нарастание представленности пачек) отмечаются при переходе от спокойного бодрствования к эмоционально-мотивационному поведению с положительным подкреплением

(поеданию крысой вкусной пищи, **рис. 14b,d**). Именно такие вспышки сопровождаются массивным выбросом ДА в синаптические щели и межклеточное пространство.

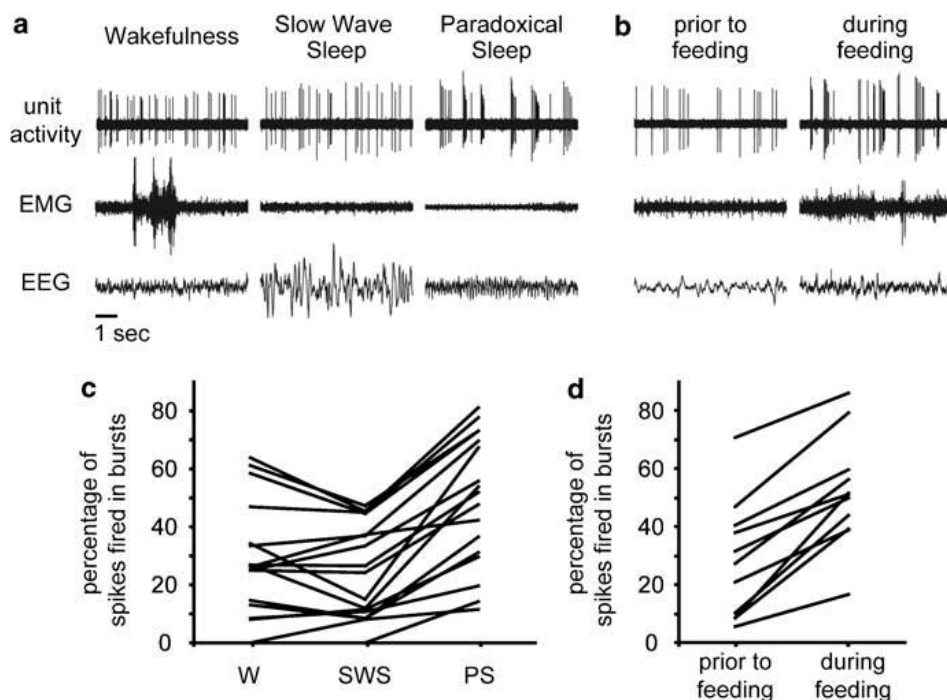


Рис. 14. Дофаминергические нейроны вентральной покрышки переходят в «пачечный» режим разрядов в быстром сне (а, с) и при потреблении крысой вкусной пищи (b, d). Вверху: разряды одиночных нейронов (unit activity), одного – в цикле бодрствование-сон (wakefulness, W – бодрствование; slow wave sleep, SWS – медленноволновый, или медленный сон; paradoxical sleep, PS – парадоксальный, или быстрый сон), а другого – до (prior to feeding) и во время (during feeding) поедания вкусной пищи. EMG – электромиограмма (ЭМГ); EEG – электроэнцефалограмма (ЭЭГ). W – характеризуется выраженной активностью на ЭМГ и низкоамплитудной, десинхронизированной ЭЭГ; SWS – пониженной активностью на ЭМГ и высовольтными медленными волнами на ЭЭГ; PS – исчезновением мышечного тонуса на ЭМГ и выраженным тета-ритмом на ЭЭГ. Отметка времени – 1 сек. Дофаминергические нейроны переключаются от нерегулярных разрядов с редкими дуплетами в спокойном бодрствовании и SWS – к «пачечному» рисунку в PS и при еде, причем каждая пачка состоит из нескольких спайков с прогрессивно снижающейся амплитудой. Также видно, что фазическая активация ЭМГ в W не влияет на импульсацию. Внизу: представленность пачечной активности в процентах от всех зарегистрированных спайков (percentage of spikes fired in bursts) у 17 нейронов, зарегистрированных в цикле бодрствование-сон, и 11 нейронов, записанных до- и во время поедания вкусной пищи. Видно, что представленность пачек нарастает во время PS и еды у всей популяции дофаминергических нейронов. Между нейронной активностью в W и SWS достоверных различий не выявляется [Источник: Dahan et al., Prominent burst firing of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area during paradoxical sleep // Neuropsychopharmacology. 2007. V. 32. P. 1232–1241].

Иммуногистохимическое исследование экспрессии c-Fos белка дофаминергическими нейронами головного мозга крыс показало, что нейроны VTA, в отличие от SNpc, увеличивают свою активность при «отдаче» быстрого сна после его 2-суточной депривации. Недавнее исследование, проведенное в лаборатории П.-Э.Люппи, однако, не выявило изменений Fos-экспрессии в областях A9 и A10 (SNpc/VTA и vPAG) во время восстановительного сна («отдачи») после 3-суточной депривации быстрого сна или 3-часового пребывания в бодрствовании в сенсорно обогащенной среде. Было обнаружено лишь небольшое повышение активности группы дофаминергических нейронов, расположенных в каудальном отделе гипоталамуса (A11). Кроме того, было отмечено повышение количества Fos-иммунореактивных дофаминергических клеток, локализованных в zona incerta (A13). Однако те же авторы

отмечают, что c-Fos метод не является надежным маркером активации нейронов [2010-2011].

Разрушение дофаминергических нейронов vPAG у крыс приводит к увеличению продолжительности медленного и парадоксального сна за счет снижения суммарного времени бодрствования, что позволило также отнести их к системе поддержания бодрствования. Более того, у мышей, нокаутных по гену дофаминового переносчика, с увеличенным содержанием внеклеточного дофамина, наблюдается повышенная представленность бодрствования и пониженная – медленного сна (примерно на 1/5) в светлый (неактивный) период суток по сравнению с гетерозиготными и контрольными (немутантными, wild-type) животными.

Надо сказать, что в этих работах для депривации быстрого сна авторы использовали разработанный в свое время в лаборатории М.Жуве метод «малых площадок». Хорошо известно, однако, что этот поведенческий метод, хотя и прост в использовании, вызывает не только эффективное подавление быстрого сна, но и значительное снижение – медленного, а также сильный эмоциональный стресс у подопытных животных (мышей, крыс, кошек), вызванный страхом упасть в воду во время сна. Недаром он был назван известным патофизиологом Ф.З.Меерсоном методом «стресса по Жуве»! При этом происходит взаимодействие стресса и депривации сна и формирование особого фенотипа, сохраняющегося на протяжении, по крайней мере, первых суток после завершения депривации. Все это делает данную методику неадекватной для изучения эффектов избирательного лишения быстрого сна «в чистом виде», а результаты, полученные с ее помощью – не интерпретируемыми. Для изучения эффектов депривации быстрого сна уже давно разработаны иные, гораздо более «деликатные» методы [Ковальзон, 2011].

Какова же роль повышенного уровня дофамина в быстром сне? Обобщая свои наблюдения за больными с различными неврологическими нарушениями, британский нейропсихолог Марк Солмс писал о том, что у многих больных с поражениями ствола объективно регистрируемое подавление быстрого сна *не сопровождается* исчезновением субъективно переживаемых сновидений. Наоборот, полное выпадение отчетов о сновидениях отмечается у тех больных, у которых поражения находятся в области, казалось бы, никакого отношения к регуляции быстрого сна не имеющей – вентромезиального лобного белого вещества. Однако именно в этой области проходит проекционный дофаминергический путь от VAT/SNpc к прилежащим ядрам перегородки (NAcc.) и далее – к лобной коре (FC, **рис. 13**). Эта же область оказывается разрушенной при фронтальной лейкотомии, после которой у больных исчезают галлюцинации, бред, а заодно и сновидения.

Наряду с нейрохирургическими, были получены и психофармакологические доказательства важной роли дофаминергической системы головного мозга в возникновении сновидений. Хорошо известно, что шизофреническая симптоматика связана с избыточной продукцией мозгового дофамина (наряду со снижением выброса глутамата, норадреналина и серотонина) и лечится подавлением дофаминергической передачи с помощью галоперидола и других антипсихотиков, подавляющих сновидения. Наоборот, недостаточность дофаминергической передачи, характерная для болезни Паркинсона и вызывающая двигательные нарушения, лечится агонистами дофамина (леводопой), прием которых, судя по отчетам больных, резко активизирует переживание ими сновидений.

Таким образом, согласно точке зрения Солмса, быстрый сон и сновидения – явления связанные, в норме протекающие одновременно, но отнюдь не тождественные. Это коренным образом расходится с классической гипотезой М.Жуве, разработанной еще в 1960-е годы и представленной им не только в научной и научно-популярной, но и

в художественной литературе². Если быстрый сон связан с активацией ромбэнцефалических и гипоталамических структур, использующих в качестве нейротрансмиттеров глутамат, ацетилхолин, ГАМК и МКГ, то материальная основа переживания сновидений, по Солмсу, состоит в активации дофаминергических структур среднего и переднего мозга.

Современные представления о природе сновидений, сформировавшиеся в последнее десятилетие XX – первое десятилетие XXI века, в частности, так называемая «нейрокогнитивная» теория сновидений [Domhoff, 2009 – см.: Kryger et al., 2011], исходят из того, что сами по себе сновидения не имеют адаптивной функции. Они возникают в «точке пересечения» двух могучих ветвей эволюционного древа – эволюции мышления (в особенности, формирования сложных, четырехмерных зрительных образов) и эволюции цикла бодрствование-сон - как своеобразный «естественный эпифеномен». Состояние мозга, субъективно воспринимаемое нами как ярко эмоционально окрашенные сновидения, возникает всякий раз при возникновении следующих условий: (1) наличия интактных и полностью созревших нейронных ансамблей, необходимых для реализации процессов, субъективно воспринимаемых как сновидения; (2) достаточно высокого уровня кортикальной активации; (3) отключения от внешних стимулов; (4) потери сознательного самоконтроля, то есть подавления когнитивной «эго-системы». Нейронные ансамбли сновидений, судя по результатам функционального нейросканирования, включают в себя лимбические, паралимбические и ассоциативные отделы коры, но *не включают* префронтальную, сенсомоторную и первичную зрительную кору. В бодрствовании первичная сенсорная кора является источником информации о внешнем мире, а префронтальная кора интегрирует входящую сенсорную информацию с процессом принятия решений. Такие возникающие «усеченные» нейронные ансамбли функционируют как замкнутые петли, генерирующие процесс, субъективно воспринимаемый как сновидения. Эти ансамбли формируются еще на фоне медленного сна, но тогда не хватает того уровня кортикальной активации, который достигается в быстром сне, когда отсутствие аминергической активации мозга с лихвой компенсируется тонической глутамат- и холинергической и фазической дофаминергической активацией.

Подтверждением интенсивных психических процессов, происходящих в быстром сне, служит и обнаруженный в свое время М.Жуве с соавт. и затем детально исследованный Э.Моррисоном с соавт. феномен демонстрации переживаемых сновидений подопытными кошками и крысами с особыми точечными разрушениями в области холинергического «центра» быстрого сна, снимающими спинальное торможение в этом состоянии. Неадекватные включения этого "центра" действительно имеют место при некоторых видах патологии (нарколепсия, RBD - двигательные нарушения в быстром сне и др.).

Резюмируя, можно сказать, что дофаминергические нейроны связаны с регуляцией цикла сон-бодрствование главным образом, видимо, тем, что участвуют в поддержании эмоциональных проявлений бодрствования и быстрого сна.

Заключение

Таким образом, из всего вышеизложенного можно сделать вывод, что в настоящее время (2015 год) происходит третий этап в изучении ретикулярной активирующей системы (РАС) головного мозга. Первый этап начался с ее открытия Мэгюном и Моруцци и изучения с помощью тогдашних методов раздражения и разрушения у кошек, главным образом в острых опытах. В итоге было сформулировано

² Жуве М. Замок снов. Фрязино: Век 2, 2006. 320 с. Жуве М. Похититель снов. М.: Время, 2008. 315 с.

представление о «диффузной» и «неспецифической» РАС ствола. Вторым этапом было связано с использованием более тонких нейрофизиологических и гистохимических методов, главным образом на хронически прооперированных свободноподвижных кошках и крысах. В результате к 2010 году возникло представление об иерархически организованной системе «центров бодрствования», находящихся на всех уровнях мозговой оси – от продолговатого мозга до префронтальной коры – и выделяющих все известные низкомолекулярные нейромедиаторы (глутамат, ацетилхолин, мозговые амины, ГАМК). Центральную роль в этой сложной системе играют нейроны латерального гипоталамуса, выделяющие пептид орексин/гипокретин, и туберомамиллярного ядра заднего гипоталамуса, выделяющие гистамин.

К настоящему времени в результате применения оптогенетических и хемогенетических методов, функционального нейросканирования высокого разрешения, прижизненной лазерной двухлучевой микроскопии и других фантастически виртуозных методов XXI века, вышеизложенная схема вновь подвергается пересмотру. Была открыта и детально описана глутаматергическая активирующая система, идущая «вентральным» путем от ростральной области моста к базальным ядрам переднего мозга и оттуда – к новой и древней коре. Видимо, именно она вызывает реакцию пробуждения и поддерживает кору в состоянии тонической деполаризации в бодрствовании и быстром сне, в то время как активность всех прочих «центров бодрствования» является лишь *следствием* активации коры. В этой связи вновь возникает вопрос о специфике активации мозга в быстром сне – в чем она заключается, если в обоих случаях задействована, по сути, одна и та же РАС, а «молчание» аминергических систем в быстром сне является его следствием, а не причиной?

Неизвестной, по сути, остается и регуляция медленного сна. Как осуществляется взаимодействие между медуллярным и гипоталамическим его «центрами», если между ними нет анатомической связи? Какова роль дорзального («классического») пути ствол-таламус-кора у модельных животных и у человека?

Необходимо отметить, что все эти поразительные открытия последних лет – глутаматергическая активирующая система, медуллярный центр медленного сна, новая схема регуляции быстрого сна и гипотеза «двойного гипоталамического переключателя» [см.: Ковальзон, 2011; Левин, Полуэктов, 2013] – были выполнены, по сути, в одной и той же лаборатории Клиффорда Сейпера в Гарварде (при участии «дочерних» лабораторий М.Жуве в Лионе, руководимых Ж.-Ш.Лином и П.-Э.Люппи). Всё это делает К.Сейпера, несомненно, крупнейшим сомнологом-экспериментатором начала XXI века.

Литература к статье для сборника Полуэктова

1. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование-сон. М.: «Бином. Лаборатория знаний». 2011. 240 с.
2. Петров А.М., Гиниатуллин А.Р. Нейробиология сна: современный взгляд (учебное пособие). Казань: КГМУ, 2012. 110 с.
3. Левин Я.И., Полуэктов М.Г. (ред.) Сомнология и медицина сна. Избранные лекции. М.: Медфорум, 2013. 430 с.
4. Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (eds.) Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th ed. Elsevier/Saunders: St. Louis, Missouri, U.S.A. 2011. 1720 p.
5. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness // *Physiol. Rev.* 2012. V. 92. P. 1087–1187.

6. Luyster FS; Strollo PJ; Zee PC; Walsh JK. Sleep: a health imperative // *Sleep*. 2012. V. 35. No. 6. P. 727-734.
7. Lim M.M., Szymusiak R. Neurobiology of arousal and sleep: updates and insights into neurological disorders // *Curr. Sleep Med. Rep.* 2015. V. 1. P. 91–100.
8. Richter C., Woods I.G., Schier A.F. Neuropeptidergic control of sleep and wakefulness // *Annu. Rev. Neurosci.* 2014. V. 37. P. 503–531.
9. Fuller P., Sherman D., Pedersen N.P., Saper C.B., Lu J. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system // *J. Comp. Neurol.* 2011. V. 519. P. 933–956.
10. Carter M.E., Soden M.E., Zweifel L.S., Palmiter R.D. Genetic identification of a neural circuit that suppresses appetite // *Nature*. 2013. V. 503. P. 111–114.
11. Anaclet C., Lin J.-S., Vetrivelan R., Krenzer M., Vong L., Fuller P.M., Lu J. Identification and characterization of a sleep-active cell group in the rostral medullary brainstem // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. No. 50. P. 17970–17976.
12. Anaclet C., Ferrari L., Arrigoni E., Bass C.E., Saper C.B., Lu J., Fuller P.M. The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center // *Nat. Neurosci.* 2014. V. 17. No. 9. P. 1217-1226.
13. Xie L., Kang H., Xu Q., Michael J. Chen M.J., Liao Y., Thiyagarajan M., O'Donnell J., Christensen D.J., Nicholson C., Iliff J.J., Takano T., Deane R., Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain // *Science*. 2013. V. 373. P. 342-377.
14. O'Donnell J., Ding F., Nedergaard M. Distinct functional states of astrocytes during sleep and wakefulness: is norepinephrine the master regulator? *Curr. Sleep Medicine Rep.* 2015. V. 1. P. 1–8.
15. Пигарев И.Н. Висцеральная теория сна // *Ж. высш. нервн. деят.* 2013. Т. 63. № 1. С. 86–104.
16. Saper C.B., Fuller P.M., Pedersen N.P., Lu J., Scammell T.E. Sleep state switching // *Neuron*. 2010. V.68. No.6. P. 1023-1042.
17. Luppi P.-H., Clément O., Fort P. Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013. V. 23. P. 786–792.
18. Ramaligam V., Chen M.C., Saper C.B., Lu J. Perspectives on the rapid eye movement sleep switch in rapid eye movement sleep behavior disorder // *Sleep Medicine*. 2013. V. 14. P. 707–713.