

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НЕЙРОНАУКИ

**ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УХУДШЕНИЯ ОБУЧЕНИЯ,
ПАМЯТИ И ВНИМАНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕПРИВАЦИИ СНА**

© И. Г. Силькис

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Россия, 117485, Москва, ул. Бутлерова, 5а,
e-mail: isa-silkis@mail.ru

Выдвинуто предположение, что в основе нарушений обучения, памяти и внимания при депривации сна лежат следующие изменения состава нейромодуляторов и внутриклеточных процессов, влияющих на синаптическую пластичность и функционирование гиппокампальной формации, а также цепей кора—базальные ганглии—таламус—кора. Во-первых, уменьшаются концентрация Ca^{2+} и экспрессия NMDA-рецепторов, что препятствует потенциации эффективности синаптической передачи в коре и гиппокампе. Во-вторых, снижается концентрация орексина, что также ухудшает условия для потенциации и ослабляет передачу возбуждения в трисинаптическом пути через гиппокамп. При этом ухудшается формирование нейронных отображений ассоциаций «объект—место». В-третьих, уменьшается концентрация дофамина, но увеличивается уровень аденозина и число A1-рецепторов в стриатуме, что ухудшает функционирование цепей кора—базальные ганглии—таламус—кора. Вследствие этого ослабляется произвольное и непроизвольное внимание, ухудшается обработка сенсорной информации и нарушаются двигательные реакции. Уменьшается также возбуждение нейронов в цепях подкрепления, что ослабляет мотивационную значимость стимулов.

Ключевые слова: депривация сна, орексин, дофамин, аденозин, синаптическая пластичность.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 98. № 10. С. 00—00. 2012

I. G. Silkis. POSSIBLE MECHANISMS OF LEARNING, MEMORY AND ATTENTION IMPAIRMENT IN CONSEQUENCE OF SLEEP DEPRIVATION. Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology Russian Academy of Sciences, Moscow, 117485, Butlerova Str., 5a, e-mail: isa-silkis@mail.ru

We proposed that impairment of learning, memory, and attention evoked by sleep deprivation could be a consequence of following changes in neuromodulator concentrations and intracellular processes that influence synaptic plasticity and functioning of the hippocampal formation and cortico—basal ganglia—thalamocortical loops. Firstly, a decrease in Ca^{2+} concentration and NMDA-receptor expression prevents induction of LTP of efficacy of synaptic transmissions in the neocortex and hippocampus. Secondly, a decrease in orexin concentration also worsens conditions for LTP induction and suppresses transmission of excitation in trisynaptic pathway through the hippocampus, thus worsening a creation of neural representations of «object—place» associations. Thirdly, a decrease in concentration of dopamine, and increase in level of adenosine and number of A1 receptors in the striatum worsen the functioning of cortico—basal ganglia—thalamocortical loops.

This leads to decrease in voluntary and involuntary attention, worsens processing of sensory information, and motor reactions. Excitation of neurons in reinforcement loops is also decreased thus suppressing the motivational significance of stimuli.

Key words: sleep deprivation, orexin, dopamine, adenosine, synaptic plasticity.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 98. N 10. P. 00—00. 2012

Результаты проведенных к настоящему времени экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют в пользу представлений о том, что прерывание сна ухудшает обучение, память и внимание, ослабляет когнитивные процессы высшего порядка, влияет на принятие решений, изменяет эмоциональное состояние. В настоящее время в клинических исследованиях значительное внимание уделяют изучению последствий дефицита сна при хронических заболеваниях. В нейрофизиологических экспериментах исследуют механизмы нарушений, вызванные полным лишением (депривацией) сна, фрагментацией сна, лишением только парадоксальной фазы сна. Обзор современных нейробиологических данных, выявивших пластические перестройки и изменения состояния мозга при депривации сна, представлен в работе [35]. Полагают, что нарушения кратковременной памяти, вызванные депривацией сна, могут являться следствием нарушения зрительного внимания и/или зрительной обработки [16]. Ранее предполагали, что медленный сон важен для консолидации декларативной памяти, а парадоксальный — для консолидации процедурной. Однако экспериментальные данные не подтверждают эту точку зрения. Согласно гипотезе последовательности запоминания, в сохранении следа памяти участвуют оба вида сна [11]. Для консолидации памяти во время сна необходимо, чтобы сон не прерывался в течение некоторого времени [19].

Существующие данные указывают на то, что в основе формирования следов памяти могут лежать пластические перестройки синаптической передачи в разных структурах центральной нервной системы. В гиппокампе, где конвергируют входы от стимулов разных сенсорных модальностей, кодируется информация о событиях. Там она запоминается в рабочей памяти, затем происходит запоминание информации в распределенной форме в новой коре, а при воспоминании активируются все связи [35]. Нами предложена схема механизма обработки и хранения информации, согласно которому в гиппокампе обрабатываются, формируются и хранятся нейронные отображения ассоциаций «объект—место». Они могут храниться и в высших областях новой коры, тогда как в первичных областях коры обрабатываются и хранятся нейронные отображения различных свойств сенсорных стимулов [7, 8]. Для формирования отображений ассоциаций необходима длительная потенциация синаптической передачи в трисинаптическом пути через гиппокамп [7]. Нами также предложена модель механизма обработки свойств сенсорных стимулов и направленности внимания к стимулам, для чего необходимы дофамин-зависимые пластические перестройки в ассоциативных цепях кора—базальные ганглии—таламус—кора [6]. Двигательные реакции в ответ на стимулы, согласно предложенной нами модели, зависят от влияния нейромодуляторов на пластические перестройки в моторных цепях кора—базальные ганглии—таламус—кора [5]. Однако при депривации сна, а также при прерывании сна наблюдается подавление длительной потенциации синаптической передачи [35]. Целью настоящей работы являлся анализ возможных механизмов подавления длительной потенциации эффективности синаптической передачи и последующих нарушений обучения, памяти и внимания, вызванных депривацией сна.

ВЫЗВАННЫЕ ДЕПРИВАЦИЕЙ СНА ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ И НЕЙРОГЕНЕЗА, УХУДШАЮЩИЕ УСЛОВИЯ ДЛЯ ПОТЕНЦИАЦИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

Анализ существующих экспериментальных данных указывает на то, что депривация сна приводит к нарушениям молекулярных механизмов пластичности в гиппокампе [15, 19]. В основе этих нарушений лежит уменьшение концентрации Ca^{2+} и экспрессии NMDA-рецепторов [15]. Так, показано, что после 3-х дневной депривации сна синаптический значительно уменьшается ток через NMDA-каналы на дистальных дендритах пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа [26, 36]. При этом изменений функционирования AMPA-рецепторов отмечено не было [36]. В основе ухудшения условий индукции длительной потенциации может лежать тот факт, что вследствие депривации сна NMDA-рецепторы преимущественно удерживаются в цитоплазме, так что их число на мембране уменьшено по сравнению с нормой [36]. Отмечено, что ухудшение условий для индукции NMDA-зависимой длительной потенциации в гиппокампе крыс коррелирует с нарушением пространственного обучения. Кроме того, после 24-часовой фрагментации сна наблюдалось уменьшение снижения входного сопротивления и возбудимости нейронов, тогда как другие свойства мембраны и условия генерации потенциалов действия не менялись [53]. Вызванное депривацией сна уменьшение возбудимости пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа сопровождалось дефицитом пространственного обучения [57]. Оказалось, что депривация сна способствует развитию не длительной потенциации, а длительной депрессии эффективности синаптической передачи [57]. После 12-часовой депривации сна выраженность длительной депрессии возбудительных входов к нейронам поля CA1 была на 20 % больше, чем в норме [52]. В основе ухудшения условий для индукции длительной потенциации может лежать и тот факт, что при 6-часовой депривации сна уменьшается фосфорилирование цАМФ-зависимого транскрипционного фактора (CREB) в нейронах поля CA1 гиппокампа и миндалина [22]. Это уменьшение коррелирует с нарушением памяти о реакции избегания. Кроме того, депривация сна в течение нескольких дней или фрагментация сна, или депривация только парадоксального сна приводят к подавлению нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа [21, 40, 50]. Было выдвинуто предположение, что подавление нейрогенеза связано со стрессом и выделением глюкокортикоидов, однако это не подтвердилось [37]. Имеются данные, что после 8-часовой депривации сна у пирамидных нейронов слоев V и VI медиальной префронтальной коры мышей амплитуда миниатюрных возбудительных постсинаптических потенциалов уменьшается, а амплитуда миниатюрных тормозных постсинаптических потенциалов не меняется [56].

РОЛЬ УМЕНЬШЕНИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ОРЕКСИНА В НАРУШЕНИЯХ ОБУЧЕНИЯ И ПАМЯТИ ПРИ ДЕПРИВАЦИИ СНА

При депривации сна уменьшается возбуждение орексинергических нейронов [54]. Это должно привести к уменьшению концентрации орексина в разных структурах центральной нервной системы. Полагают, что при депривации сна к ингибированию орексинергических нейронов приводит воздействие норадреналина на связанные с G_{i0} -белками постсинаптические альфа2-адренорецепторы [39, 54]. Поскольку в норме преобладает потенцирующее действие адреналина на возбужденные орексинергических клеток за счет воздействия на связанные с G_{q11} -белками альфа1-адренорецепторы, было выдвинуто предположение, что при депривации сна изменяется количественное соотношение между альфа1- и альфа2-адренорецепторами [33]. Однако значимых изменений в экспрессии этих типов рецепторов в результате депривации сна обнаружено не было [39]. При стрессе и повышении

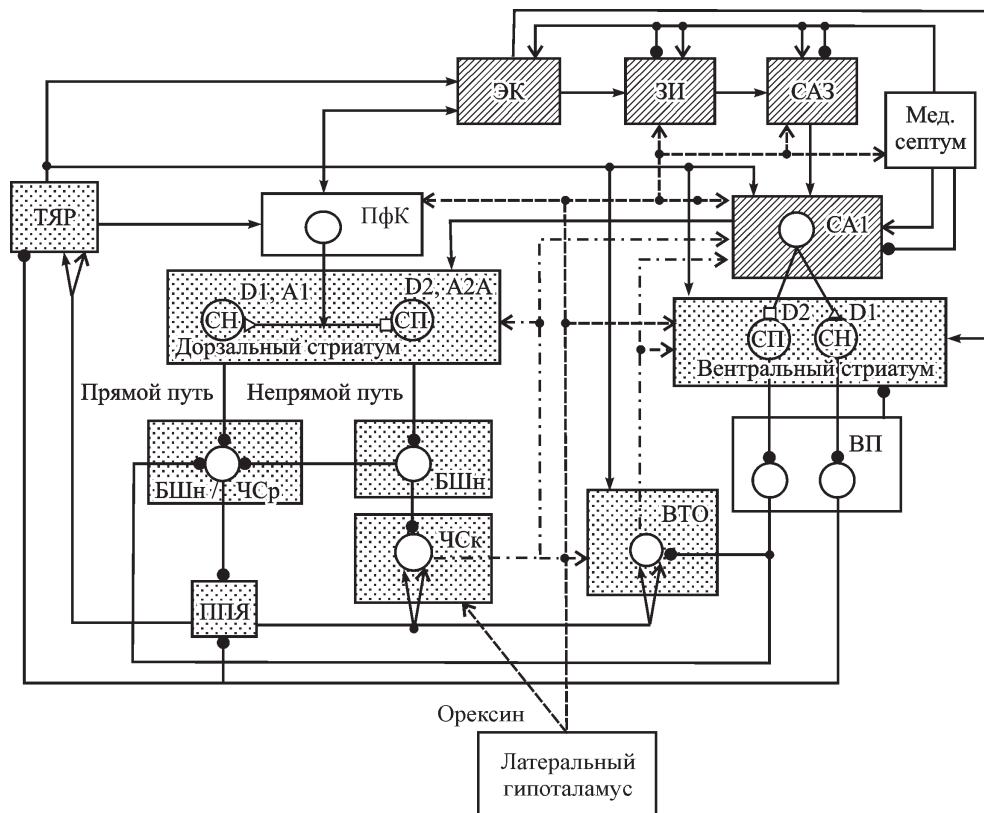


Рис. 1. Влияние орексина на функционирование нейронных цепей кора—базальные ганглии—таламус—кора и гиппокампальной формации.

ЗИ — зубчатая извилина, СА11 и СА3 — поля гиппокампа; ЭК — энторинальная кора; ППЯ — педункулопонтинное ядро; ПфК — префронтальная кора; ТЯР — таламическое ядро реуниенс; ВП — вентральный паллидум; ВТО — вентральная тегментальная область; ЧСк и ЧСр — компактная и ретикулярная части черной субстанции; БШн и БШв — наружная и внутренняя части бледного шара; ППЯ — педункулопонтинное ядро; СН и СП — стрионигральные и стриопаллидарные нейроны стриатума соответственно; D1 и D2 — рецепторы, чувствительные к дофамину; A1 и A2A — рецепторы, чувствительные к аденозину. Большие кружки — нейроны; треугольник и квадрат — потенцированные и депрессированные возбуждающие входы соответственно. Линии, оканчивающиеся черными стрелками и черными кружками, — глутаматергические возбуждающие и ГАМКергические тормозные входы соответственно. Сплошные и пунктирные линии, оканчивающиеся открытыми стрелками — холинергические и орексинергические входы соответственно; штрихпунктирные линии с открытыми стрелками — дофаминергические входы. Большие квадраты, отображающие структуры гиппокампальной формации, заштрихованы. Квадраты со структурами базальных ганглиев заполнены точками.

количества глюкокортикоидов экспрессия орексина увеличивается [20, 29, 60]. Таким образом, в тех случаях, когда депривация сна вызывает стресс, концентрация орексина может повышаться.

Анализ возможных механизмов влияния орексина на обучение и память проведен в нашей предшествующей работе [9]. С нашей точки зрения, важную роль в функционировании гиппокампа и в пространственном обучении играет длительная потенциация эффективности возбуждательной синаптической передачи в каждом из звеньев трисинаптического пути через эту структуру [7]. Благодаря этой потенциации в разных полях гиппокампа формируются и хранятся нейронные отображения ассоциаций «объект—место» разной степени сложности, что необходимо для пространственного обучения. Орексин может способствовать этой

потенциации и облегчить формирование нейронных отображений ассоциаций «объект—место», поскольку орексинергические окончания иннервируют нейроны зубчатой извилины, а также полей СА1 и СА2 гиппокампа [10], где располагаются связанные с $G_{q/11}$ -белками ОХ1-рецепторы (рис. 1). Облегчая условия для потенциации возбуждения нейронов, на которых имеются ОХ-рецепторы, орексин может увеличивать выделение ацетилхолина и ГАМК септогиппокампальными нейронами, меняя таким образом выраженность и частоту тета-ритма [9]. Орексин может влиять и на функционирование цепей подкрепления, включающих нейроны гиппокампа, префронтальной коры, миндалина, вентрального стриатума и вентральной тегментальной области, непосредственно усиливая их активность [9].

При вызванном депривацией сна уменьшении концентрации орексина каждый из вышеуказанных механизмов может являться причиной ухудшения обучения и памяти.

Депривацию сна ассоциируют с усилением тета- и дельта- и уменьшением альфа- и бета-активности [24]. Снижение уровня орексина может влиять на параметры гиппокампа тета-ритма, так как это должно приводить к уменьшению выделения ацетилхолина в гиппокампе и ослаблению тормозного воздействия на тормозные интернейроны гиппокампа [9]. Поскольку усиление мощности в тета-диапазоне ЭЭГ при монотонной деятельности ассоциируют с изменением функционального состояния мозга в сторону снижения активации [2], результаты работы [24] указывают, что и при депривации сна активность мозга снижается. Если принять во внимание данные о том, что альфа-ритм верхнего поддиапазона появляется в основном как компонента ЭЭГ в состоянии бодрствования [14], ослабление мощности в этом поддиапазоне при депривации сна указывает на снижение уровня бодрствования в этом состоянии. Ритмы бета-диапазона считаются внутрикорковыми, и чаще всего их связывают с когнитивными процессами [27], а также со зрительно-слуховой и сенсорно-моторной интеграцией [28, 46]. Обращает на себя внимание наличие положительной корреляции между вызванным бета-ритмом и увеличением активности в зрительной и моторной областях коры [51]. Снижение мощности в бета-диапазоне в результате депривации сна указывает на ослабление «связывания» параметров обрабатываемых стимулов между собой и моторной корой, что должно отрицательно сказываться на решении задач.

РОЛЬ СНИЖЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ДОФАМИНА В НАРУШЕНИЯХ ОБУЧЕНИЯ, ПАМЯТИ И ВНИМАНИЯ, ВЫЗВАННЫХ ДЕПРИВАЦИЕЙ СНА

Поскольку орексинергические клетки латерального гипоталамуса проецируются в компактную часть черной субстанции [43], изменение концентрации орексина при депривации сна может сказываться на выделении дофамина. Если активация орексиновых рецепторов способствует выделению дофамина, поскольку улучшает условия для потенциации тока через NMDA-каналы на дофаминергических нейронах компактной части черной субстанции [13], то антагонист этих рецепторов, наоборот, уменьшает выброс дофамина в стриатуме [41]. Из приведенных данных следует, что снижение концентрации орексина вследствие депривации сна должно приводить к уменьшению возбуждения дофаминергических клеток и снижению концентрации дофамина. Действительно, после 6-часовой депривации сна в нейронах черной субстанции взрослых крыс уменьшалось содержание тирозингидроксилазы — ведущего фермента синтеза дофамина, что указывает на снижение его выработки [4]. Депривация только парадоксальной фазы сна также приводила к уменьшению экспрессии тирозингидроксилазы в компактной части черной субстанции и стриатуме [32]. При этом количество дофаминергических клеток не уменьшалось. При депривации парадоксального сна снижение активности наблюдалось и у дофаминергических нейронов в вентральной тегмен-

тальной области [34]. Кроме того, депривация сна приводит к уменьшению связывания D2/D3-рецепторов в вентральном стриатуме [55].

Согласно предложенному нами ранее механизму участия дофамин-зависимых пластических перестроек в цепях кора—базальные ганглии—таламус—кора в обработке зрительной информации и зрительном внимании [6], выделение дофамина в стриатуме в ответ на стимул запускает непроизвольное внимание (рис. 2, а). При произвольном внимании к выделению дофамина приводит активация префронтальной коры. Увеличение реакций корковых нейронов на стимул, на который направлено внимание, и подавление реакций на другие стимулы является результатом разнонаправленного модулирующего действия дофамина на эффективность «сильных» и «слабых» корково-стриатных входов. Это приводит к изменению сигналов, выходящих из базальных ганглиев («фильтра внимания»), которые через таламус оказывают соответственно растормаживающее и ингибирующее действие на первоначально «сильно» и «слабо» возбужденные корковые нейроны [6]. С помощью такого механизма можно объяснить ухудшение зрительного внимания и распределения внимания к разным стимулам, наблюдавшиеся после депривации сна [16]. При этом была снижена активация теменно-затылочных областей (в которых анализируется зрительная информация) и ухудшалось выполнение когнитивных задач [16]. Эти данные указывают на то, что депривация сна приводит к нарушениям процессов на нижних уровнях обработки, за которыми следуют нарушения функций более высокого порядка, что согласуется с предлагаемым нами механизмом.

Дофамин-зависимые перестройки активности в цепях кора — базальные ганглии—таламус—кора, включающих моторные области коры, должны влиять на выбор двигательной активности при обучении. Согласно предложенному нами ранее механизму [5], этот выбор запускается повышением активности дофаминергических нейронов в ответ на условный стимул. Последующая реорганизация функционирования цепи приводит к усилению активности нейронов моторной коры, «сильно» иннервирующих стриатум, и к одновременному ослаблению активности нейронов, «слабо» иннервирующих стриатум, что и может лежать в основе выбора двигательной реакции. Из модели этого механизма следует, что вызванное депривацией сна снижение концентрации дофамина в дорзальном стриатуме, должно ухудшать выбор двигательной активности при обучении.

Длительную депривацию парадоксального сна связывают и с уменьшением мотивационной значимости пищи (подкрепления) [23]. Известно, что подкрепление и мотивация влияют на активность нейронов вентрального стриатума, участвующих в ассоциативном обучении и несущих информацию о том, что выученная поведенческая последовательность является успешной и приводит к подкреплению [47, 48]. В частности, показано, что при повреждении вентрального стриатума нарушается поведение в радиальном лабиринте [1]. Поскольку при депривации сна искусственное повышение уровня дофамина в вентральном стриатуме увеличивало значимость подкрепления и улучшало выполнение задач [23], можно полагать, что уменьшение мотивационной значимости подкрепления в этом состоянии связано со снижением уровня дофамина. Это снижение является, по-видимому, следствием наблюдавшегося при депривации сна уменьшения активности дофаминергических нейронов вентральной тегментальной области [34].

Возможно, недостаток дофамина частично компенсируется увеличением плотности рецепторов. Это предположение основано на данных о том, что после 6-часовой депривации сна увеличивается плотность D1- и AMPA-рецепторов в хвостатом ядре стриатума, куда проецируются дофаминергические волокна компактной части черной субстанции [3, 4]. Не исключено, что увеличение плотности D1-рецепторов связано со стрессом, так как кортикостерон влияет на экспрессию D1-рецепторов. Примечательно, что увеличение числа D1-рецепторов в вентральном стриатуме, вызванное с помощью антагониста NMDA-рецепторов, можно было ингибировать с помощью предварительного подавления синтеза кортико-

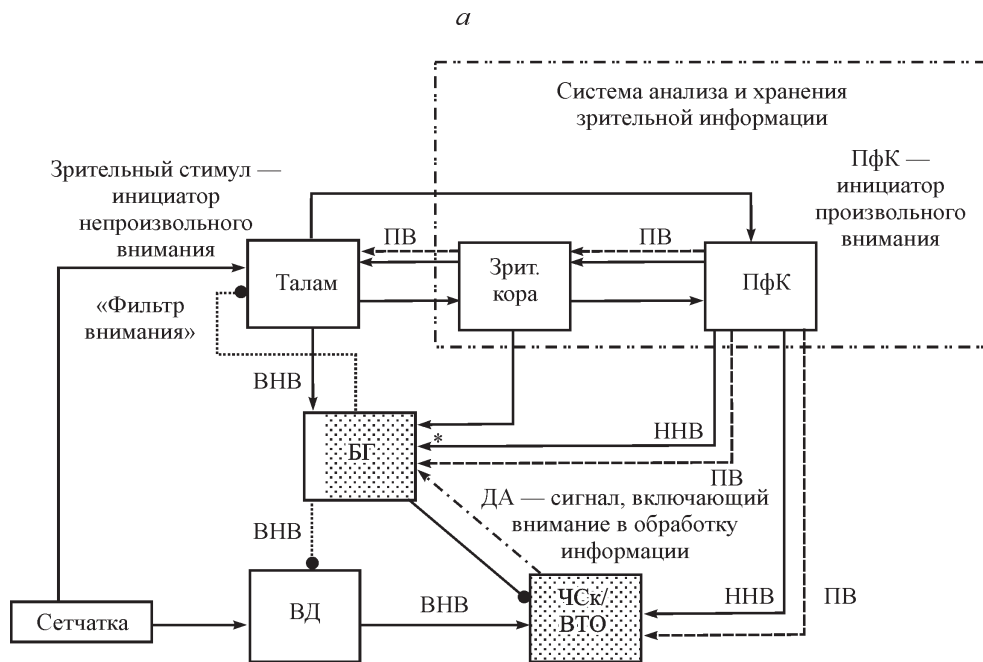


Рис. 2. Участие дофамина в непроизвольном и произвольном зрительном внимании(*a*) и относительном усилении активности нейрона новой коры, «сильно» иннервирующего стриатума (*б*).

Корковые нейроны, слабо иннервирующие стриатум, чья активность при этом одновременно ослабляется вследствие разнонаправленных правил модификации для «сильных» и «слабых» корково-стриатных входов, на рисунке не показаны. нвв и ннв — пути запуска соответственно непроизвольного восходящего и нисходящего внимания; пнв — пути запуска произвольного нисходящего внимания обозначены *штриховой линией*; в заштрихованной части базальных ганглиев (БГ) процессы зависят от дофамина; ВД — верхнее двухолмие. *Звездочки* — модифицируемые входы. *Пунктирные линии с черными кружками* — слабые тормозные входы. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

стерона [17]. Эти данные указывают на участие NMDA-рецепторов в регулирующем действии кортикостерона на плотность D1-рецепторов [17].

Мы полагаем, что если концентрация дофамина в префронтальной коре снижена в результате депривации сна, ее может быть недостаточно, чтобы активировать на пирамидных нейронах D2-рецепторы (имеющие меньшее сродство с дофамином, чем D1-рецепторы [61]). В таком случае эффективность возбуждательных входов к корковым нейронам может быть даже выше, чем в норме, поскольку при активации в основном D1-рецепторов, связанных с G_{q11} -белками, облегчаются условия для индукции длительной потенциации эффективности возбуждательных входов к нейронам.

Следует отметить, однако, что в работе [31] не было выявлено уменьшения активности дофаминергических нейронов вентральной тегментальной области или компактной части черной субстанции после лишения сна в течение 3 часов или после 3-дневной депривации сна. Наблюдалось и увеличение выделения дофамина при депривации сна, причем в этом случае не было выявлено двигательных нарушений [45]. Поскольку в результате депривации сна уровень кортикостерона может увеличиваться [42], вполне вероятно, что повышение уровня дофамина при депривации сна было вызвано стрессом. Так, например, при стрессе наблюдалось увеличение выделения дофамина в вентромедиальной префронтальной коре [30], а также в моторной, ассоциативной и лимбической частях стриатума [38]. Имеются исследования, в которых депривация сна у крыс в течение 6 часов приводила к повышению уровня метаболитов не только дофамина, но и серотонина в базальном переднем мозге, являющемся восходящей активирующей системой для новой коры [59]. Увеличение уровня серотонина в гиппокампе крыс во время 4-часовой депривации сна наблюдалось и в работе [42]. При этом был повышен и уровень кортикостерона, что указывает на состояние стресса. Однако в работе [59] стресса не наблюдалось, уровень кортикостерона был не выше максимального значения для нормы. Было выдвинуто предположение, что повышение уровня дофамина и серотонина компенсирует сонливость и способствует функционированию коры [59].

РОЛЬ ПОВЫШЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ АДЕНОЗИНА В ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ, ВЫЗВАННЫХ ДЕПРИВАЦИЕЙ СНА

С помощью микродиализа показано, что после 11-часовой депривации сна и длительного бодрствования увеличивается уровень аденозина в базальном переднем мозге и в префронтальной коре крыс и кошек [12, 25]. В базальном переднем мозге это увеличение наблюдалось уже после первого часа депривации, а во фронтальной коре — после 5 часов депривации [25]. Кроме того, после 6-ти часовой депривации сна в базальном переднем мозге увеличивается экспрессия A1-рецепторов [12]. В результате депривации парадоксальной фазы сна число A1-рецепторов значительно увеличивалось также в коре, стриатуме и бледном шаре [44, 58]. Естественно предположить, что аденозин, действуя на связанные с $G_{i/o}$ -белками A1-рецепторы, может препятствовать индукции длительной потенциации в коре. Действительно, показано, что в состоянии бодрствования перфузия агониста A1-рецепторов уменьшает активность нейронов базального переднего мозга [12].

Из предложенного нами ранее механизма участия аденозина в функционировании нейронной цепи кора—базальные ганглии—таламус—кора [49] следует, что вызванное депривацией сна повышение концентрации аденозина в стриатуме и активация A1-рецепторов на стрионигральных нейронах (рис. 2, б) должна приводить к усилению ингибирования таламических ядер по «прямому» пути через базальные ганглии и последующему снижению активности нейронов коры. В результате ухудшатся условия для обучения. Примечательно, что в гиппокампе по-

сле депривации сна аппликация аденозина приводила к более слабой гиперполяризации пирамидных нейронов поля CA1, чем ожидалось [53]. Поскольку при этом число A1-рецепторов в гиппокампе не увеличивалось, было выдвинуто предположение, что ухудшение условий для индукции длительной потенциации в поле CA1 связано не с воздействием на A1-рецепторы, а с уменьшением возбудимости клеток [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенные нами ранее модели механизмов участия нейромодуляторов в синаптической пластичности и в функционировании гиппокампальной формации, а также цепей кора—базальные ганглии—таламус—кора и анализ существующих экспериментальных данных об ухудшении обучения, памяти и внимания при депривации сна позволяют предположить, что в основе этого ухудшения могут лежать следующие процессы. Во-первых, уменьшаются концентрация Ca^{2+} и экспрессия NMDA-рецепторов, что ухудшает условия для модификации синаптической передачи в новой коре и гиппокампе; кроме того, ингибируется нейрогенез в гранулярном слое зубчатой извилины. Во-вторых, снижается концентрация орексина, что приводит к ухудшению условий индукции длительной потенциации возбудительных входов к нейронам разных структур, последующему ослаблению возбудительной передачи в каждом из звеньев трисинаптического пути через гиппокамп и препятствует формированию нейронных отображений ассоциаций «объект—место». Также уменьшается возбуждение нейронов в цепях подкрепления, включающих префронтальную кору, миндалину, вентральный стриатум и дофаминергические структуры. В-третьих, снижается активность дофаминергических клеток и уменьшается концентрация дофамина в стриатуме, а также увеличивается концентрация аденозина и число A1-рецепторов в коре и стриатуме, что ухудшает функционирование цепей кора—базальные ганглии—таламус—кора. При этом ослабляется произвольное и непроизвольное внимание, ухудшается обработка сенсорной информации и нарушается двигательная активность, а также ослабляется мотивационная значимость стимулов.

Из предполагаемых механизмов следует, что для устранения негативных эффектов депривации сна желательно искусственно увеличить концентрацию орексина. Это следствие модели согласуется с данными о том, что системное введение (через нос или внутривенно) орексина А обезьянам после депривации сна улучшает выполнение задач, требующих кратковременной памяти [18]. Из модели следует также, что для нейтрализации эффектов, связанных с увеличением числа A1-рецепторов, можно использовать антагонисты этих рецепторов. Для уменьшения негативного воздействия повышения концентрации аденозина следует использовать антагонисты A1- и A2A-рецепторов. Действительно, перфузия избирательного антагониста A1-рецепторов усиливала бодрствование, как и неизбирательные антагонисты A1- и A2-рецепторов кофеин или теофиллин [12]. Поскольку депривация сна значительно уменьшает активацию теменной области коры (экстрастриарную часть коры) [16], для повышения активности коры желательно увеличивать в ней уровень ацетилхолина. Так, использование ингибитора ацетилхолинэстеразы способствовало увеличению активации коры и улучшению выполнения задач [16].

Работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда (грант № 10-06-00019а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Альбертин С. В. Участие прилежащего ядра (N. Accumbens) в формировании реакции пространственного выбора у крыс в радиальном лабиринте. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 88(5) : 545—552. 2002.
- [2] Асланян Е. В., Киров В. Н. Изменение характеристик сенсорных вызванных потенциалов в динамике монотонной деятельности. Журн. высш. нерв. деятельности. 52(6) : 678—683. 2002.
- [3] Оганесян Г. А., Романова И. В., Аристакесян Е. А. Участие активирующих систем переднего мозга в организации цикла бодрствование—сон у позвоночных. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 47(3) : 193—204. 2011.
- [4] Оганесян Г. А., Романова И. В., Аристакесян Е. А., Кузик В. В., Макина Д. М., Морина Т. Ю., Храменкова А. Э., Артамохина И. В., Белова В. А. Дизцефало-телеэнцефальные изменения активности тирозингидроксилазы у крыс и травяных лягушек при депривации сна. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 44(3) : 250—257. 2008.
- [5] Силькис И. Г. Возможный механизм участия дофаминергических клеток и холинергических интернейронов стриатума в условнорефлекторном выборе двигательной активности. Журн. высш. нерв. деятельности. 54(6) : 734—749. 2004.
- [6] Силькис И. Г. Роль дофамин-зависимых перестроек активности в цепях кора — базальные ганглии—таламус—кора в зрительном внимании (гипотетический механизм). Успехи физиол. наук. 38(4) : 21—38. 2007.
- [7] Силькис И. Г. Участие трисинаптического гиппокампального пути в формировании нейронных отображений ассоциаций «объект—место» (аналитический обзор). Журн. высш. нерв. деятельности. 59(6) : 645—661. 2009.
- [8] Силькис И. Г. Иерархическая система обработки и хранения данных об ассоциациях «объект—место» в гиппокампе (гипотеза). Журн. высш. нерв. деятельности. 61(1) : 645—663. 2011.
- [9] Силькис И. Г. Возможные механизмы влияния орексина на функционирование гиппокампа и пространственное обучение (аналитический обзор). Журн. высш. нерв. деятельности. 62(4) : 389—400. 2012.
- [10] Akbari E., Naghdi N., Motamedi F. The selective orexin 1 receptor antagonist SB-334867-A impairs acquisition and consolidation but not retrieval of spatial memory in Morris water maze. Peptides. 28(3) : 650—656. 2007.
- [11] Ambrosini M. V., Giuditta A. Learning and sleep: The sequential hypothesis. Sleep Med. Rev. 5(6) : 477—490. 2001.
- [12] Basheer R., Porkka-Heiskanen T., Strecker R. E., Thakkar M. M., McCarley R. W. Adenosine as a biological signal mediating sleepiness following prolonged wakefulness. Biol Signals Recept. 9(6) : 319—327. 2000.
- [13] Borgland S. L., Storm E., Bonci A. Orexin B/hypocretin 2 increases glutamatergic transmission to ventral tegmental area neurons. Eur. J. Neurosci. 28(8) : 1545—1556. 2008.
- [14] Cantero J. L., Atienza M., Gymez C., Salas R. M. Spectral structure and brain mapping of human alpha activities in different arousal states. Neuropsychobiology. 39(2) : 110—116. 1999.
- [15] Chang H. M., Liao W. C., Sheu J. N., Chang C. C., Lan C. T., Mai F. D. Sleep Deprivation Impairs Ca²⁺ Expression in the hippocampus: Ionic imaging analysis for cognitive deficiency with TOF-SIMS. Microsc. Microanal. 18(3) : 425—435. 2012.
- [16] Chuah L. Y., Chee M. W. Functional neuroimaging of sleep deprived healthy volunteers and persons with sleep disorders: a brief review. Ann. Acad. Med. Singapore. 37(8) : 689—694. 2008.
- [17] Czyrak A., Mажkowski M., Fijai K., Chocyk A., Wedzony K. Impact of metyrapone on MK-801-induced alterations in the rat dopamine D1 receptors. Pol. J. Pharmacol. 49(5) : 305—316. 1997.
- [18] Deadwyler S. A., Porrino L., Siegel J. M., Hampson R. E. Systemic and nasal delivery of orexin-A (Hypocretin-1) reduces the effects of sleep deprivation on cognitive performance in non-human primates. J. Neurosci. 27(52) : 14239—14247. 2007.
- [19] Djonlagic I., Saboisky J., Carusona A., Stickgold R., Malhotra A. Increased sleep fragmentation leads to impaired off-line consolidation of motor memories in humans. PLoS One. 7(3) : e34106. 2012.

- [20] Ford G. K., Al-Barazanji K. A., Wilson S., Jones D. N., Harbuz M. S., Jessop D. S. Orexin expression and function: glucocorticoid manipulation, stress, and feeding studies. *Endocrinology*. 146(9) : 3724—3731. 2005.
- [21] Guzman-Marin R., Bashir T., Suntsova N., Szymusiak R., McGinty D. Hippocampal neurogenesis is reduced by sleep fragmentation in the adult rat. *Neuroscience*. 148(1) : 325—333. 2007.
- [22] Hagewoud R., Bultsma L. J., Barf R. P., Koolhaas J. M., Meerlo P. Sleep deprivation impairs contextual fear conditioning and attenuates subsequent behavioural, endocrine and neuronal responses. *J. Sleep Res.* 20(2) : 259—266. 2011.
- [23] Hanlon E. C., Benca R. M., Baldo B. A., Kelley A. E. REM sleep deprivation produces a motivational deficit for food reward that is reversed by intra-accumbens amphetamine in rats. *Brain Res. Bull.* 83(5) : 245—254. 2010.
- [24] James L. M., Iannone R., Palcza J., Renger J. J., Calder N., Cerchio K., Gottesdiener K., Hargreaves R., Murphy M. G., Boyle J., Dijk D. J. Effect of a novel histamine subtype-3 receptor inverse agonist and modafinil on EEG power spectra during sleep deprivation and recovery sleep in male volunteers. *Psychopharmacology. (Berl.)*. 5(4) : 643—653. 2011.
- [25] Kalinchuk A. V., McCarley R. W., Porkka-Heiskanen T., Basheer R. The time course of adenosine, nitric oxide (NO) and inducible NO synthase changes in the brain with sleep loss and their role in the non-rapid eye movement sleep homeostatic cascade. *J. Neurochem.* 116(2) : 260—272. 2011.
- [26] Kim E., Grover L. M., Bertolotti D., Green T. L. Growth hormone rescues hippocampal synaptic function after sleep deprivation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 298(6) : R1588—R1596. 2010.
- [27] Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res. Rev.* 53(1) : 63—88. 2007.
- [28] Lalo E., Gilbertson T., Doyle L., Di Lazzaro V., Cioni B., Brown P. Phasic increases in cortical beta activity are associated with alterations in sensory processing in the human. *Exp. Brain Res.* 177(1) : 137—145. 2007.
- [29] Laorden M. L., Ferenczi S., Pintér-Köbber B., González-Martín L. L., Lasheras M. C., Kovács K. J., Milanés M. V., Núñez C. Hypothalamic orexin-a neurons are involved in the response of the brain stress system to morphine withdrawal. *PLoS One*. 7(5) : e 36871. 2012.
- [30] Lataster J., Collip D., Ceccarini J., Haas D., Booij L., van Os J., Pruessner J., Van Laere K., Myin-Germeys I. Psychosocial stress is associated with in vivo dopamine release in human ventromedial prefrontal cortex: a positron emission tomography study using [18 F]fallypride. *Neuroimage*. 58(4) : 1081—1089. 2011.
- [31] Léger L., Sapin E., Goutagny R., Peyron C., Salvert D., Fort P., Luppi P. H. Dopaminergic neurons expressing Fos during waking and paradoxical sleep in the rat. *J. Chem. Neuroanat.* 39(4) : 262—271. 2010.
- [32] Lima M. S., Andersen M. L., Reksidler A. B., Ferraz A. C., Vital A. M., Tufik S. Paradoxical sleep deprivation modulates tyrosine hydroxylase expression in the nigrostriatal pathway and attenuates motor deficits induced by dopaminergic depletion. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. Apr 4. [Epub ahead of print]. 2012.
- [33] Longordo F., Köpp C., Lethi A. Consequences of sleep deprivation on neurotransmitter receptor expression and function. *Eur. J. Neurosci.* 29(9) : 1810—1819. 2009.
- [34] Maloney K. J., Mainville L., Jones B. E. c-Fos expression in dopaminergic and GABAergic neurons of the ventral mesencephalic tegmentum after paradoxical sleep deprivation and recovery. *Eur. J. Neurosci.* 15(4) : 774—778. 2002.
- [35] McCoy J. G., Strecker R. E. The cognitive cost of sleep lost. *Neurobiol. Learn. Mem.* 96(4) : 564—582. 2011.
- [36] McDermott C. M., Hardy M. N., Bazan N. G., Magee J. C. Sleep deprivation-induced alterations in excitatory synaptic transmission in the CA1 region of the rat hippocampus. *J. Physiol.* 570(Pt 3) : 553—565. 2006.
- [37] Meerlo P., Mistlberger R. E., Jacobs B. L., Heller H. C., McGinty D. New neurons in the adult brain: the role of sleep and consequences of sleep loss. *Sleep Med. Rev.* 13(3) : 187—194. 2009.
- [38] Mizrahi R., Addington J., Rusjan P. M., Suridjan I., Ng A., Boileau I., Pruessner J. C., Remington G., Houle S., Wilson A. A. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol. Psychiatry*. 71(6) : 561—567. 2012.

- [39] *Modirrousta M., Mainville L., Jones B. E.* Orexin and MCH neurons express c-Fos differently after sleep deprivation vs. recovery and bear different adrenergic receptors. *Eur. J. Neurosci.* 21(10) : 2807—2816. 2005.
- [40] *Mueller A. D., Mear R. J., Mistlberger R. E.* Inhibition of hippocampal neurogenesis by sleep deprivation is independent of circadian disruption and melatonin suppression. *Neuroscience.* 193(1) : 170—181. 2011.
- [41] *Quarta D., Valerio E., Hutcheson D. M., Hedou G., Heidbreder C.* The orexin-1 receptor antagonist SB-334867 reduces amphetamine-evoked dopamine outflow in the shell of the nucleus accumbens and decreases the expression of amphetamine sensitization. *Neurochem. Int.* 56(1) : 11—15. 2010.
- [42] *Pecalva R. G., Lancel M., Flachskamm C., Reul J. M., Holsboer F., Linthorst A. C.* Effect of sleep and sleep deprivation on serotonergic neurotransmission in the hippocampus: a combined in vivo microdialysis/EEG study in rats. *Eur. J. Neurosci.* 17(9) : 1896—1906. 2003.
- [43] *Peyron C., Tighe D. K., van den Pol A. N., de Lecea L., Heller H. C., Sutcliffe J. G., Kilduff T. S.* Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J. Neurosci.* 18 (23) : 9996—10015. 1998.
- [44] *Radulovacki M.* Role of adenosine in sleep in rats. *Rev. Clin. Basic Pharm.* 5(3—4) : 327—339. 1985.
- [45] *Santos C. A., Andersen M. L., Lima M. M., Tufik S.* Gentle handling temporarily increases c-Fos in the substantia nigra pars compacta. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 41(10) : 920—925. 2008.
- [46] *Senkowski D., Gomez-Ramirez M., Lakatos P., Wylie G. R., Molholm S., Schroeder C. E., Foxe J. J.* Multisensory processing and oscillatory activity: analyzing non-linear electrophysiological measures in humans and simians. *Exp. Brain Res.* 177(2) : 184—195. 2007.
- [47] *Setlow B., Schoenbaum G., Gallagher M.* Neural encoding in ventral striatum during olfactory discrimination learning. *Neuron.* 38(4) : 625—636. 2003.
- [48] *Shidara M., Aigner T. G., Richmond B. J.* Neuronal signals in the monkey ventral striatum related to progress through a predictable series of trials. *J. Neurosci.* 18(7) : 2613—2625. 1998.
- [49] *Silkis I.* The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. II. Mechanism of synergistic modulation of thalamic activity via the direct and indirect pathways through the basal ganglia. *Biosystems.* 59(1) : 7—14. 2001.
- [50] *Sportiche N., Suntsova N., Methippara M., Bashir T., Mitrani B., Szymusiak R., McGinty D.* Sustained sleep fragmentation results in delayed changes in hippocampal-dependent cognitive function associated with reduced dentate gyrus neurogenesis. *Neuroscience.* 170(1) : 247—258. 2010.
- [51] *Stevenson C. M., Brookes M. J., Morris P. G.* v-Band correlates of the fMRI BOLD response. *Hum. Brain Mapp.* 32(2) : 182—197. 2011.
- [52] *Tadavarty R., Kaan T. K., Sastry B. R.* Long-term depression of excitatory synaptic transmission in rat hippocampal CA1 neurons following sleep-deprivation. *Exp. Neurol.* 216(1) : 239—242. 2009.
- [53] *Tartar J. L., McKenna J. T., Ward C. P., McCarley R. W., Strecker R. E., Brown R. E.* Sleep fragmentation reduces hippocampal CA1 pyramidal cell excitability and response to adenosine. *Neurosci. Lett.* 469(1) : 1—5. 2010.
- [54] *Uschakov A., Grivel J., Cvetkovic-Lopes V., Bayer L., Bernheim L., Jones B. E., Mehlethaler M., Serafin M.* Sleep-deprivation regulates 6-2 adrenergic responses of rat hypocretin/orexin neurons. *PLoS One.* 6(2) : e16672. 2011.
- [55] *Volkow N. D., Tomasi D., Wang G. J., Telang F., Fowler J. S., Logan J., Benveniste H., Kim R., Thanos P. K., Ferru S.* Evidence that sleep deprivation downregulates dopamine D2R in ventral striatum in the human brain. *J. Neurosci.* 32(19) : 6711—6717. 2012.
- [56] *Winters B. D., Huang Y. H., Dong Y., Krueger J. M.* Sleep loss alters synaptic and intrinsic neuronal properties in mouse prefrontal cortex. *Brain Res.* 1420 : 1—7. 2011.
- [57] *Yang R. H., Wang W. T., Hou X. H., Hu S. J., Chen J. Y.* Ionic mechanisms of the effects of sleep deprivation on excitability in hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res.* 1343 : 135—142. 2010.
- [58] *Yanik G., Radulovacki M.* REM sleep deprivation up-regulates adenosine A1 receptors. *Brain Res.* 402(2) : 362—364. 1987.
- [59] *Zant J. C., Leenaars C. H., Kostin A., Van Someren E. J., Porkka-Heiskanen T.* Increases in extracellular serotonin and dopamine metabolite levels in the basal forebrain during sleep deprivation. *Brain Res.* 1399 : 40—48. 2011.

[60] *Zeitzer J. M., Buckmaster C. L., Lyons D. M., Mignot E.* Increasing length of wakefulness and modulation of hypocretin—1 in the wake-consolidated squirrel monkey. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 293(4) : R1736—R1742. 2007.

[61] *Zheng P., Zhang X. X., Bunney B. S., Shi W. X.* Opposite modulation of cortical N-methyl-D-aspartate receptor-mediated responses by low and high concentrations of dopamine. *Neuroscience.* 91(2) : 527—535. 1999.

Поступила 11 VI 2012