

Как возникла наука о сне

И.М.Завалко

Институт медико-биологических проблем РАН

В.М.Ковальзон,

доктор биологических наук

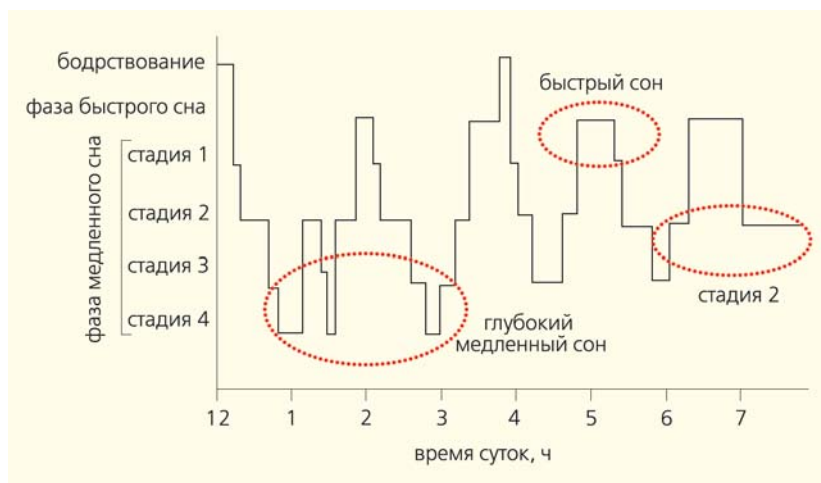
Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова РАН

Москва

Напомним: в 1939 г. А.Л.Лумис, Э.Н.Харви и Г.А.Хобарт предложили первую классификацию стадий сна, основанную лишь на одном показателе — электрической активности головного мозга (электроэнцефалограмме)*.

В последующем в каждой лаборатории сформировались свои (в большей или меньшей степени отличавшиеся друг от друга) представления о классификации стадий сна, что не позволяло сравнивать результаты разных научных групп. Необходимы были единые стандарты для классификации сна, его регистрации (полисомнографии) и расшифровки. В 1968 г. группа ведущих сомнологов мира работала «Руководство по стандартизированной терминологии и методам оценки для определения стадий сна у людей», включающее перечень необходимых для регистрации параметров и новую классификацию сна. Он был поделен на две фазы: быстрый (с быстрыми движениями глаз) и медленный (без них), в последнем выделили еще четыре стадии — от поверхностного до глубокого (дельта-сна). Сформулированные тогда принципы просуществовали до 2007 г., когда комиссия Американской академии медицины сна внесла несколько изменений. Они касались объединения третьей и четвертой стадий медленного сна, а также допол-

* Регистрация движений глаз и тонуса мышц, как и открытие парадоксального сна, возникли значительно позже. В электроэнцефалограмме рассматривались только стадии медленного сна: поверхностный сон, возникающий после расслабленного бодрствования, проявляющегося альфа-ритмом; появление так называемых «сонных веретен»; а также стадии, в которых преобладают медленные (дельта-) волны [1, 2].



Гипнограмма ночного сна здорового человека. В начале ночи больше длится глубокий сон (стадии 3 и 4), а ближе к пробуждению удлиняется фаза быстрого сна.

нения регистрируемых параметров, необходимых для диагностики различных нарушений сна: записей дыхания (дыхательного потока, дыхательного усилия), насыщения крови кислородом и движения ног [1, 2].

Появление единых стандартов значительно облегчило работу сомнологов, а изобретение электроэнцефалографии и создание полисомнографии как метода объективного изучения сна открыло путь для его диагностики и лечения нарушений.

Но в середине прошлого века врачи считали этот метод слишком трудным и дорогостоящим для широкого использования. Инсомнию (бессонницу) и гиперсомнию (избыточную дневную сонливость) неврологи и психиатры лечили, не прибегая к объективному исследованию сна. Хотя в 1970 г. В.Демент открыл в Стэнфордском университете (Калифорния, США) первый в мире Центр медицины сна, клиническая сомнология не приобрела тогда необходимого распространения** [1].

** В России до сих пор в официальных документах не прописаны ни врачи специалисты по сну, ни полисомнография как метод диагностики.

Лечение нарушений дыхания во сне

Толчком к внедрению полисомнографии и к появлению специальности «медицинская сомнология» на Западе стал частый у людей синдром остановок дыхания во сне (обструктивное апноэ), а также появление эффективного лечения этого заболевания.

Описания страдавших от этого недуга можно найти в трудах европейских врачей XIX в. Еще в 1816 г. В.Вадд упомянул избыточную дневную сонливость у тучных пациентов. Однако первое подробное клиническое наблюдение и описание остановок дыхания во сне принадлежит доктору В.Бродбенту. В 1877 г. он отметил, что ограниченное дыхательное потоки и остановки дыхания, сопровождающиеся храпом, наиболее выражены в положении на спине. Несколько ранее это состояние описал в своих произведениях Чарльз Диккенс*. Так, в «Посмертных записках Пиквикского клуба» (1837) толстый краснолицый слуга Джо засыпал в любых положениях и храпел. Впоследствии это патологическое состояние окрестили термином «пиквикский синдром». В 1898 г. В.Веллс первым связал развитие дневной сонливости с нарушением дыхания через нос, приводящем к беспокойному сну. Но сам термин «апноэ во сне» был введен лишь в 1975 г. командой К.Гийе-

* Диккенс весьма интересовался различными неврологическими нарушениями и оставил несколько блестящих по точности и меткости их описаний.



Слуга Джо, страдающий «пиквикским синдромом». Иллюстрация к «Посмертным запискам Пиквикского клуба» Чарльза Диккенса.

мино, французского ученого и врача, переехавшего работать в Калифорнию [1, 2].

В современной литературе впервые остановку дыхания при пиквикском синдроме описали в 1965 г. независимо друг от друга врачи из Франции (А.Гасто, К.Тассинари и Б.Дюрон) и Германии (Р.Юнг и В.Кюхлю). Во время сна расслабление мускулатуры глотки и мягкого нёба и отсутствие произвольного контроля головного мозга за дыханием делают человека более уязвимым. Наличие предрасположенности (т.е. узость глотки как особенность строения челюстно-лицевого аппарата или отложения в ее стенках жира) приводит к сужению дыхательных путей и повышенной податливости мягких тканей глотки. В результате ее стенки спадают, просвет верхних дыхательных путей перекрывается, и легочная вентиляция прекращается более чем на 10 с.

Серия работ К.Тассинари с итальянскими медиками Э.Лугарези и Дж.Коканья, выполненная в начале 1970-х годов, дала представление о нарушениях дыхания и работы сердца при апноэ во сне, а также подтвердила диагностическую значимость храпа и повышенной дневной сонливости в выявлении этого синдрома. Эти физиологи организовали в 1972 г. первый симпозиум по проблемам дневной сонливости и нарушения дыхания. Крупнейший в Европе специалист по медицине сна Лугарези одним из первых предложил включить регистрацию дыхания и движений ног в клиническую полисомнографию. В 1974 г. американский врач-сомнолог М.Кригер описал изменения проходимости верхних дыхательных путей в зависимости от положения тела, а также выраженные сердечные аритмии у больных с апноэ: замедление ритма сердечных сокращений (до полной остановки) и их полное исчезновение на фоне лечения (трахеостомии) [1, 2].

Оказалось, что за неприятным храпом (его ошибочно называли богатырским и в народе издавна считали признаком доброго здоровья) может крыться более опасная ситуация. Храп служит грозным предупреждением о неизбежных в недалеком будущем для данного человека (еще молодого и полного сил) катастрофических последствиях апноэ во сне, приводящих к целому ряду патологических изменений. Вначале — «тяжелая голова» и дурное самочувствие по утрам, повышение артериального давления, дневная сонливость, нарушения памяти и сообразительности в течение рабочего дня, ожирение, диабет, ослабление потенции у мужчин и т.д., а в завершение — инфаркты и инсульты [3].

Заподозрить этого «медленного» убийцу можно по прерывистому интенсивному храпу: человек громко храпит, потом замолкает на десятки секунд — минуту, а потом снова резко всхрапывает. Другой частый (но встречающийся не у всех людей с апноэ во сне) симптом — выраженная дневная сонливость вплоть до засыпания в совершенно не-

подходящей ситуации — за рулем автомобиля, во время разговора и т.д. [4]. Возможно и сочетание храпа с частым ночным мочеиспусканием или сильной ночной потливостью. Выглядят пациенты так, как их описал Диккенс, т.е. это полные люди (чаще мужчины), с короткой толстой шеей; но иногда и худые с особым строением челюсти (чаще всего маленькой нижней).

Если у человека есть подобные симптомы, ему важно вовремя обратиться к специалисту для диагностики и лечения этого недуга, а не ждать, когда последствия в виде целого букета сердечно-сосудистых заболеваний и снижения качества жизни появятся или усугубятся. Для постановки диагноза необходима полисомнография с регистрацией параметров дыхания, но в некоторых случаях может быть достаточно ночной регистрации дыхательного потока, дыхательного усилия и насыщения крови кислородом [3].

Человеку, страдающему пиквикским синдромом, категорически противопоказаны алкоголь (особенно вечером), а также любые успокоительные и снотворные лекарства, а симптоматические средства для снижения артериального давления и нормализации обмена обычно малоэффективны. Не помогают также и различного рода спреи, таблетки и пластыри, якобы лечащие храп, и даже выжигание лазером избыточных мягких тканей в глотке (увулопалатопластика). Первым эффективным подходом к лечению таких больных оказалась трахеостомия — плохо переносимый, неудобный и грозящий осложнениями хирургический метод [1, 2].

Революцией в лечении пиквикского синдрома стало создание К.Салливаном в 1981 г. метода назальной СИПАП-терапии (от англ. CPAP — Continuous Positive Airway Pressure) — вентиляции легких постоянным положительным давлением воздуха. Этот высокоэффективный инструментальный метод лечения апноэ во сне в дальнейшем усовершенствовали Д.Раппорт и М.Сандерс. Современный СИПАП-прибор представляет собой небольшой дыхательный аппарат, нагнетающий под постоянным давлением комнатный воздух через нос в дыха-

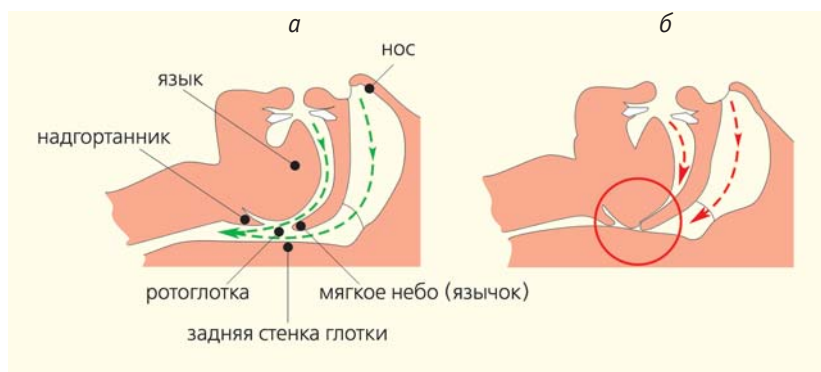


Схема возникновения храпа (а) и апноэ (б). При здоровом дыхании воздух свободно проходит через все пути. Чем они уже, тем сильнее вибрируют язычок и стенки глотки — возникает храп. Если стенки глотки и неба «схлопываются», воздух не проходит, дыхание прерывается — возникает апноэ.

тельные пути, что препятствует их спадению. Режим работы прибора врач-специалист подбирает индивидуально для каждого больного. Самые простые модификации прибора создают постоянный уровень давления всю ночь, более сложные увеличивают давление на вдохе и снижают на выдохе. При правильном подборе аппарата и маски СИПАП-терапия — безвредный и потрясающе эффективный метод, полностью устраняющий остановки дыхания во сне и значительно улучшающий самочувствие пациента уже при первом применении! Больной должен каждую ночь спать с этим прибором дома в течение длительного времени (чаще всего всю жизнь). Однако при снижении избыточного веса (основы развития апноэ) степень нарушения дыхания во сне может уменьшиться или даже исчезнуть. Тогда можно снизить



Лечение апноэ во сне с использованием СИПАП-прибора — дыхательного аппарата, нагнетающего под постоянным давлением комнатный воздух в дыхательные пути через нос, что препятствует их «схлопыванию».

из книги: Р.В.Бузунов, И.В.Легейда, Е.В.Царева: «Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. 2013».

лечебное давление или даже полностью отказаться от СИПАП-терапии.

В целом ряде последующих работ применение этой терапии среди больных апноэ показало резкое снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Это вызвало признание клинической сомнологии и усилившийся приток финансирования от страховых фирм, позволивший изучать другие нарушения сна, создавать новые методы их диагностики и лечения. В 1990 г. была принята первая Международная классификация нарушений сна: все их поделили на диссомнии, парасомнии и вторичные нарушения. Однако уже в 2005 г. эту классификацию доработали и расширили, и в ней выделили инсомнии; расстройства сна, связанные с нарушением дыхания; гиперсомнии, не связанные с ним; нарушения циркадианных ритмов; двигательные нарушения во сне и др. [1, 2].

СИПАП-терапия — крупнейшее достижение клинической медицины сна за все время ее существования, несомненно, заслуживающее Нобелевской премии. Широкая диагностика апноэ с помощью этой терапии дает большие надежды на значительное снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них.

Хронобиология и двухкомпонентная модель регуляции сна

Говоря о сомнологии, нельзя не упомянуть об истории другой близкой области знаний — хронобиологии, изучающей суточные, или циркадианные, ритмы. Впервые их описал у растений в 1729 г. французский натурфилософ д'Орту де Мейран: он наблюдал, как мимоза поднимает листья утром и опускает к вечеру, даже если к ней не поступает солнечный свет.

Спустя два века К.Рихтер, изучая на крысах ритмы «покой—активность», показал, что они остаются стабильными при изменении температуры окружающего воздуха, воздействии голода, жажды и различных видов стресса, при удалении эндокринных желез и т.д. Нарушить ритмы «покой—активность» ему удалось только при удалении обширной области промежуточного мозга [5].

Исследовать циркадианные ритмы на людях начали Н.Клейтман со своим учеником Б.Ричардсоном в 1938 г. В Мамонтовой пещере в Скалистых горах (в изоляции от внешних стимулов) они пытались продлить свои сутки до 28 ч: Ричардсону удалось достигнуть этого, а Клейтману — нет.

Проведение первых экспериментов по изучению стабильности циркадианных ритмов в условиях изоляции было связано с развитием космонавтики. При разработке концепции полета человека на Луну и к другим планетам встал вопрос: что станет с ритмом сна—бодрствования вне земных суток? Известный хронобиолог из ФРГ Ю.Ашофф

изолировал молодых здоровых испытуемых—добровольцев от воздействий, способных подсказать время суток, и регистрировал двигательную активность, температуру тела, содержание гормонов в крови и моче. В этих экспериментах внутренние «часы» испытуемых продолжали отсчитывать ритм, близкий к 24 ч, даже в отсутствие так называемых цайтгеберов (от нем. *Zeitgeber* — устройство, задающее ритм, т.е. ритмоводитель).

В 1950-х годах английский физиолог М.Лоббан впервые описала десинхроноз в экспериментах по «продлению» и «укорочению» суток в условиях полярного дня. У участников эксперимента ритм сон—бодрствование поменялся с 24-часового на 27- и 21-часовой соответственно, но другие биологические ритмы (концентрация калия в крови и температура тела) продолжали колебаться с периодичностью, близкой к 24-часовой.

В 1972 г., через полвека после работ Рихтера, Р.Мур, а также Ф.Стефан и Ф.Цукер экспериментально подтвердили его гипотезу, показав участие небольшой области промежуточного мозга (супрахиазмальных ядер, СХЯ) в регуляции циркадианных ритмов. Мур обнаружил, что при разрушении этих ядер меняется суточный ритм выделения кортизола, а Стефан и Цукер выявили хаотичность ритмов покой—активность и потребления воды. В дальнейшем у крыс с разрушенными СХЯ выявили полное исчезновение и всех прочих суточных ритмов, но никакие другие нарушения в головном мозге экспериментальных животных не изменяли циркадианные ритмы, что подтверждало опыты Рихтера.

Затем было установлено, что нейроны супрахиазмальных ядер сами ритмически разряжаются. В последующем японские исследователи Шиничи Иноэ и Хироши Кавамура обнаружили, что циркадианный ритм в нейронах супрахиазмальных ядер сохраняется *in vitro* (в чашке Петри, куда помещена эта ткань, извлеченная из мозга) и *in vivo* — при изоляции ядер на гипоталамическом острове [3, 5].

Наличие супрахиазмальных ядер — необходимое и достаточное условие для управления циркадианной ритмикой. Доказательство было получено путем пересадки этих клеток от крыс-доноров, живущих в режиме «12 часов свет/12 часов темнота», в третий желудочек головного мозга крыс-реципиентов (с предварительно разрушенными собственными СХЯ), живущих в противофазном режиме («12 часов темнота/12 часов свет»). Крысы-реципиенты переходили на суточный режим доноров! Такие опыты с небольшими модификациями, неоднократно проводившиеся на разных видах грызунов, дали те же результаты [7—9].

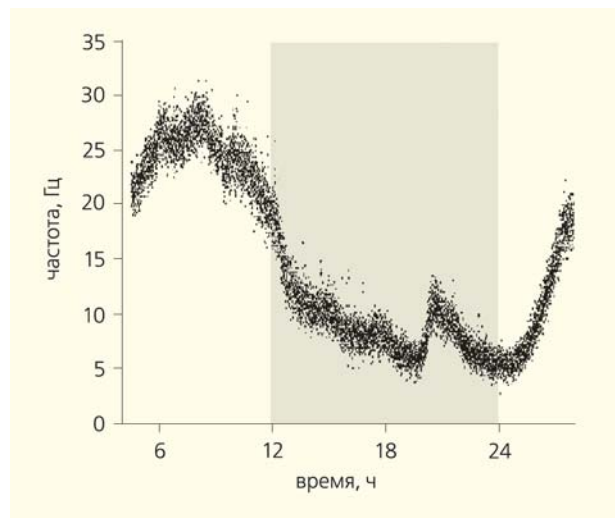
В 1971 г. Р.Конопка и С.Бензер в опытах на дрозофиле открыли ген *per* (period), отвечающий за продолжительность субъективных «суток» насекомого. В середине 1980-х годов соответствующий ген, гомолог *per*, обнаружили у мы-

ши. В 1997 г. крупнейший американский нейробиолог и генетик Дж.Такахаша с сотрудниками выявили в геноме млекопитающих еще один важнейший ген — *clock*. В последующие несколько лет у млекопитающих нашли еще несколько генов (*tim*, *bmal* и др.), участвующих в регуляции циркадианных ритмов, и описали вероятный механизм их работы. Эти гены присутствуют, естественно, в ядрах всех клеток организма, но активны они только в нейронах супрахиазмальных ядер [7, 10].

В течение нескольких лет большие группы лабораторий США и Европы полностью раскрыли внутриклеточную петлю обратной связи, лежащую в основе механизма «молекулярных часов». Оказалось, что для ритмической активности супрахиазмальных ядер не нужна нейронная сеть: каждый нейрон служит самостоятельным генетически запрограммированным осциллятором, периодичность «хода» которого определяется скоростью определенных биохимических реакций в клетке. Сущность этой молекулярной машины заключается в синтезе белков, которые с определенной периодичностью подавляют собственный синтез, распадаются и вновь синтезируются.

В 1991 г. британский нейробиолог Р.Фостер с сотрудниками выделили особую группу клеток сетчатки — светочувствительных (ганглиозных, возбуждаемых светом), но не имеющих отношения к палочкам и колбочкам, обеспечивающим зрение. Ганглиозные клетки содержат специальный фотопигмент меланопсин и посылают свои длинные отростки от сетчатки до зрительного перекреста (хиазмы) в составе зрительного нерва. Затем эти отростки отделяются от него, проецируются на нейроны супрахиазмальных ядер и возбуждают в них каскады биохимических процессов. СХЯ посылают свои отростки к близлежащему скоплению гипоталамических нервных клеток, которое, в свою очередь, проецируется на нейроны шейного отдела спинного мозга. Их волокна направляются обратно и через отверстия в черепе достигают шишковидной железы — эпифиза, расположенного в геометрическом центре головного мозга человека. Ночью, в темноте, когда большинство нейронов СХЯ «молчит», нервные окончания этих волокон выделяют норадреналин, побуждающий к синтезу в эпифизе мелатонина, тормозящего нейроны супрахиазмальных ядер [11].

Обычно цикл биохимических реакций в нейронах супрахиазмальных ядер не укладывается точно в 24 ч и у большинства людей составляет примерно 25 ч. Молекулярные часы организма «подгоняются» к местному световому циклу. Активация определенных часовых генов (*per* и др.), вызванная светом, и последующий синтез *de novo* соответствующих белков надолго подавляет активность других часовых генов (*clock* и др.) белковыми комплексами [7, 10]. В конце 1990-х годов обнаружили, что множество других посттрансля-



Частота суммарных разрядов нейронов супрахиазмальных ядер (СХЯ) *in vitro*: заметен четкий циркадианный ритм с пиком во время биологического дня и минимумом — ночью. Этот ритм был выработан в ходе чередования светлого и темного времени суток в камере у крыс в период, предшествующий извлечению ткани СХЯ из мозга [6].

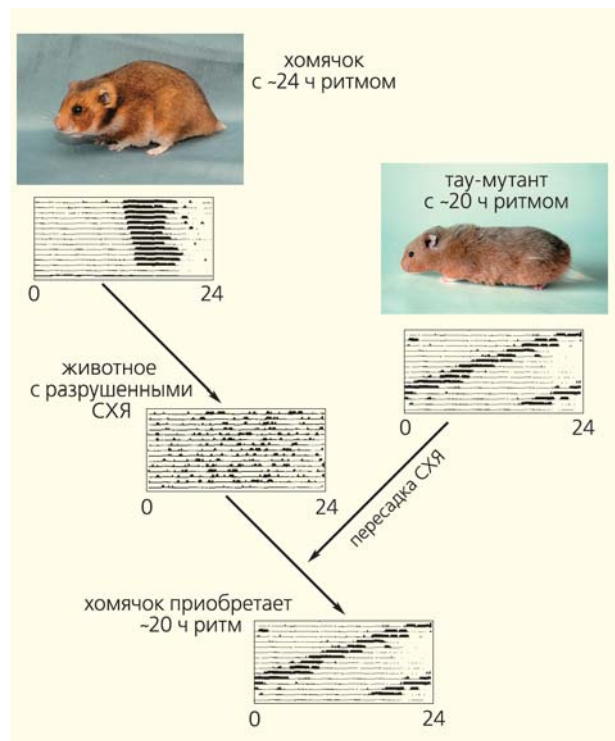
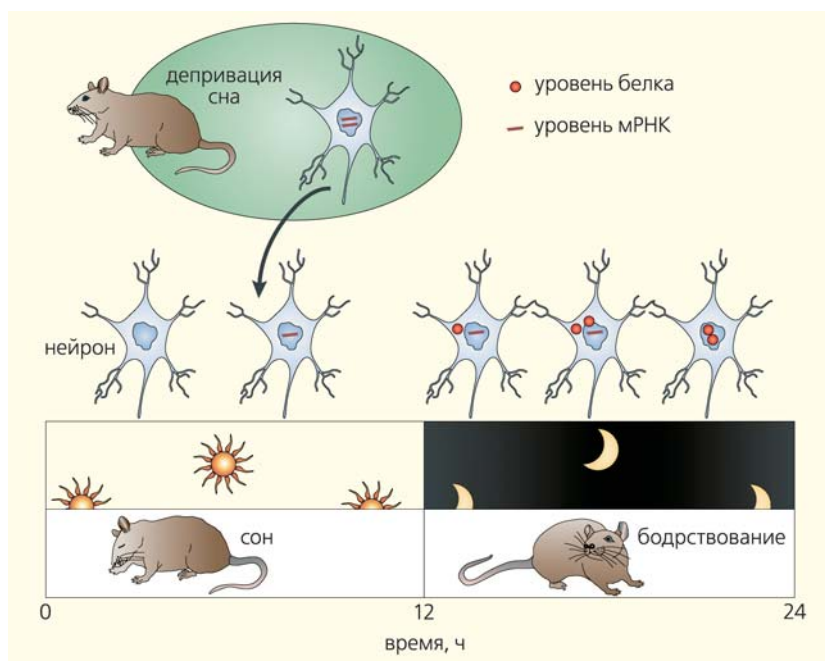


Схема эксперимента, в результате которого было доказано, что для управления циркадианным ритмом необходимы супрахиазмальные ядра (СХЯ). Разрушение у золотистых хомячков с 24-часовым ритмом двигательной активности собственных СХЯ приводит к исчезновению суточного ритма. Перенос в их мозг ткани, содержащей СХЯ тау-мутанта с примерно 20-часовым ритмом, приводит к тому, что реципиент приобретает ритм донора.



Экспрессия мРНК гена *per* и синтез соответствующего белка в суточном цикле «активность-покой» и в ответ на депривацию сна. Уровень мРНК гена *per* нарастает в ходе светлого периода суток, в то время как уровень соответствующего белка достигает пика ночью, когда белок *Per* поступает в ядро и блокирует свою собственную экспрессию. Эти циркадианные изменения одинаковы как у дневных (как, например, плодовые мушки-дрозофилы, спящие ночью), так и ночных (как крысы, спящие главным образом днем) животных. Если крыс заставляли бодрствовать в течение дня, то уровень мРНК *per* в коре мозга у них возрастает. Однако ни у мух, ни у млекопитающих лишение сна не влияет на работу циркадианных биологических часов, то есть депривация не приводит к фазовому сдвигу циркадных ритмов [12].

ционных событий (связанных с часовыми белками, но не с их синтезом) в супрахиазмальных ядрах важны для генерации суточных колебаний в работе часовых генов. Как уже отмечалось, циркадианный ритмоводитель может отмерять время только приблизительно, ему необходима ежедневная фазовая подгонка для синхронизации с геофизическим (астрономическим) временем. Многие проблемы со сном обусловлены невозможностью правильно «выставить» циркадианные часы в соответствии с суточным чередованием дня и ночи. Более того, нарушения сна (например, синдром смены часового пояса, называемый *jet lag*), вызванные трансмеридиональными перелетами или сменной работой, также связаны с синхронизацией циркадианных часов организма [8].

Существуют и индивидуальные особенности циркадианных ритмов: некоторые люди — «жаворонки» — лучше работают утром, предпочитают рано ложиться и рано вставать, а «совы», напротив, наиболее активны вечером, подолгу засиживаются за работой, книгой или компьютером и с трудом встают по утрам. Однако в ряде случаев внутрен-

ние часы настолько расходятся с астрономическим временем, что это становится болезнью, в основе которой могут лежать генетические причины; в качестве примера можно привести синдром FASPS (familial advanced sleep phase syndrome — семейный синдром преждевременной фазы сна). Таких людей называют «очень ранними жаворонками»: продолжительность их сна нормальна, но они ложатся спать уже в полвосьмого вечера, а просыпаются в полпятого утра! Синдром FASPS связан с определенной «точечной» мутацией в геноме человека. В начале 2000-х годов выяснилось, что некоторые «совы» тоже мутанты; была найдена положительная связь между так называемым синдромом фазовой задержки сна (или отставленной фазы сна — *delayed sleep phase syndrome*, *DSPS*) и определенными генами [13]. При нарушении работы биологических часов разобщаются связи либо между местными осцилляторами в разных тканях, либо между центральным осциллятором (СХЯ гипоталамуса) и остальным организмом. Эти нарушения лежат в основе дальнейшего сбоя нейроэндокринных ритмов и поведения,

что проявляется и у здоровых людей, но особенно характерно для психиатрических и неврологических больных [14].

Таким образом, развиваясь в значительной степени независимо от сомнологии, в последние 30 лет хронобиология грандиозно прогрессировала, полностью изменив все представления человека о характере и организации его внутренней ритмики. Эти достижения хронобиологии не менее (а может быть, и более) значительны, чем достижения самой сомнологии за тот же период. Приятно отметить, что весомый вклад в этот прогресс внесли наши сибирские хронобиологи — М.Ф.Борисенков, К.В.Даниленко, А.А.Путилов, В.И.Хаснулин и др. [8].

Исследования, выполненные уже в наше время в лаборатории К.Сейпера (США), а также в ряде других лабораторий, показали, что СХЯ — важная составляющая высшего гипоталамического регуляторного центра [15]. Он преобразует циркадианные сигналы в биологические ритмы: активности—покоя, сна—бодрствования, еды и питья, секреции мелатонина и кортикостероидов, температуры тела и др. При этом гипоталамус получает три им-

пульса от разных отделов головного мозга, влияющих на формирование циркадианной ритмики и сходящихся на его дорзомедиальном ядре:

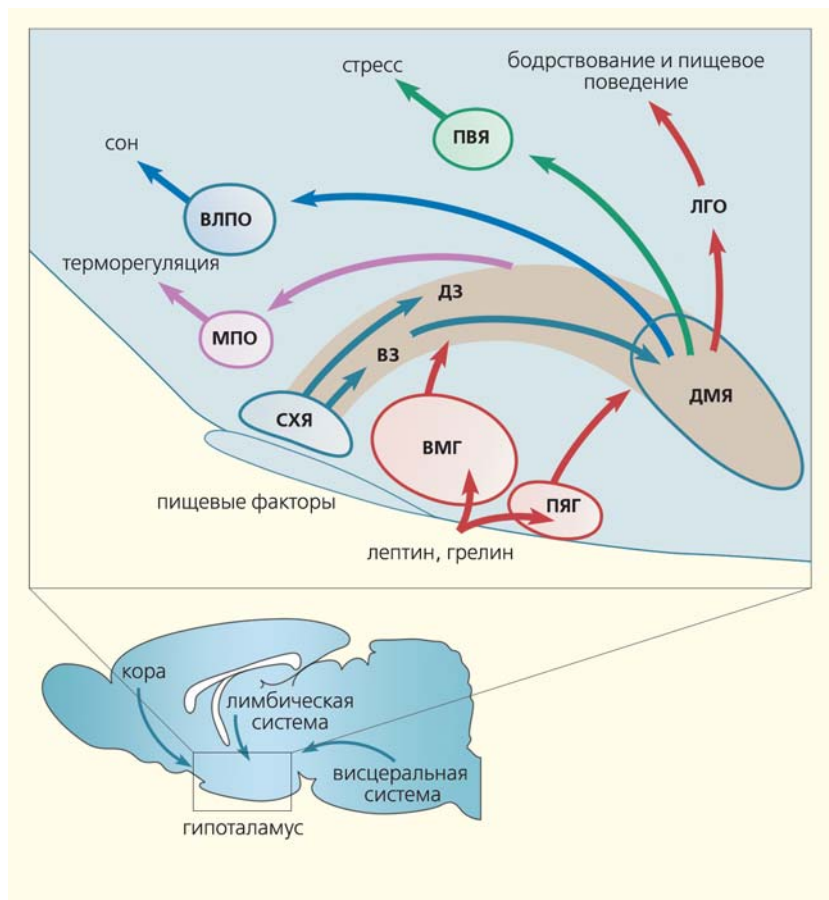
- когнитивный приток от коры больших полушарий, связанный с общей регуляцией поведения;

- эмоциональный импульс от лимбических структур головного мозга;

- висцеральный, исходящий от внутренних органов и передающийся через посредство особых мозговых структур.

Усиленные циркадиантные сигналы передаются от СХЯ к главному элементу регуляторного центра — крошечному дорзомедиальному ядру гипоталамуса. Оно также получает информацию и о содержании в крови гормонов — лептина («фактора насыщения», выделяемого жировой тканью) и грелина («фактора голода», выделяемого слизистой желудка). В нейронах этого ядра, видимо, суммируются все импульсы и вырабатываются управляющие (активирующие и тормозные) сигналы, которые направляются по трем главным адресам. Тормозные следуют в гипоталамический «центр сна» (так осуществляется приурочивание сна к определенному времени суток); одни активирующие воздействия идут к нейронам, которые управляют выбросом гормонов стресса, а другие — к орексиновой системе мозга и регулируют ритмы бодрствования, быстрого сна и, возможно, потребления пищи [16].

В 1979 г. в исследованиях по депривации сна группа Т.Окерштедта выяснила, что утром даже при трехсуточной изоляции от всех указателей времени (солнечного света, часов и т.д.) сохраняется период, в котором субъективное утомление минимально. А масштабные эксперименты известного израильского сомнолога П.Лави выявили, что в течение суток и в обычных условиях, и при лишения сна существуют периоды, когда человеку легче заснуть и труднее поддерживать бодрствование, и наоборот — когда заснуть практически невозможно. В те же годы группа знаменитого швейцарского сомнолога А.Борбели изучала связи циркадиантных ритмов с регуляцией медленного и быстрого сна. В 1983 г. они сообщили, что у «аритмичных» (с разрушенными СХЯ) крыс, как



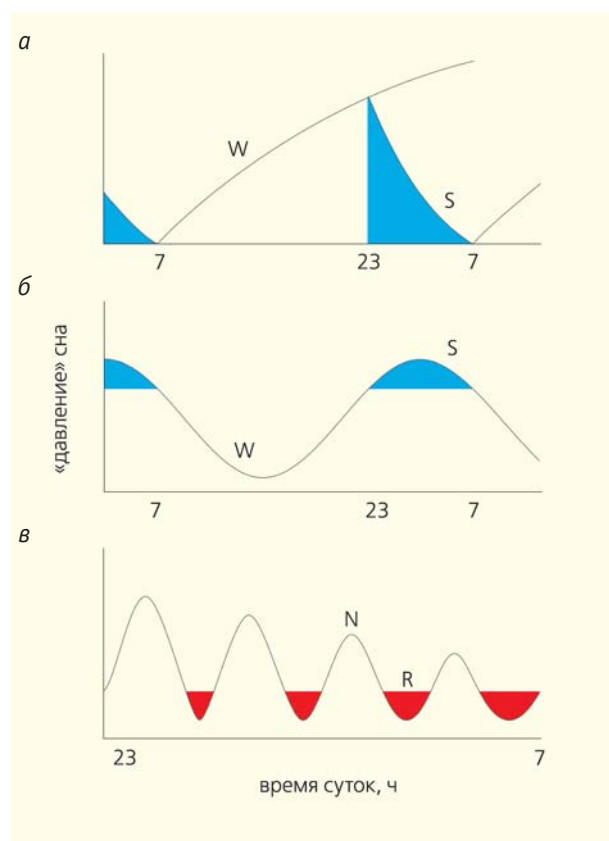
Высший командный центр в гипоталамусе мозга. Группа ядер — полукружное (ПЯГ), супрахиазмальное (СХЯ), паравентрикулярное (ПВЯ), а также латеральная гипоталамическая (ЛГО), медиальная (МПО) и вентролатеральная (ВЛПО) преоптические области, субпаравентрикулярные дорзальная (ДЗ) и вентральная (ВЗ) зоны — все они тесно взаимодействуют между собой. Однако вся информация интегрируется в дорзомедиальном ядре гипоталамуса (ДМЯ). Из него посылаются сигналы, реализующие поведение. Пищевые факторы стимулируют выделение гормонов лептина и грелина, которые опосредовано также влияют на дорзомедиальное ядро [15].

и у обычных животных, в ответ на депривацию сна дельта-сон и быстрый сон увеличивается. Так был сделан вывод, что циркадиантные ритмы и сон управляются различными механизмами [3, 5].

Чуть ранее, в 1982 г., на основе этих данных Борбели сформулировал свою теорию двухкомпонентной регуляции сна, на которую опирается большинство современных работ. Согласно этой модели, в регуляции сна сочетается воздействие длительности предшествующего бодрствования (экспоненциально нарастающий фактор S) и циркадиантных ритмов (синусоидальный фактор C). Первый (S) — гомеостатический, монотонный процесс, связанный с постепенным плавным нарастанием сонливости в ходе бодрствования. Его можно измерить по так называемому дельта-индексу электроэнцефалограммы: он минимален в момент пробуждения, экспоненциально увели-

чивается во время бодрствования и приближается к максимуму непосредственно перед засыпанием, во время которого дельта-индекс постепенно снижается. Фактор S можно сравнить с песочными часами, которые переворачиваются два раза в сутки. Наличие этого фактора не вызывает сомнений, поскольку подтверждено многими экспериментами на животных и исследованиями на людях. Однако что лежит в его основе, пока неясно [3, 5, 8, 10].

В 2007 г. швейцарские и американские исследователи в молекулярно-генетических опытах на мышах показали, что генерация процесса S , возможно, связана с активностью нескольких генов мозга: они кодируют белки, защищающие нейроны от повреждающего действия глутамата, который накапливается в ходе продолжительного бодрствования.



Гомеостаз сна (модель Борбели). Три основных процесса, вовлеченных в регуляцию сна. Длительность и интенсивность сна поддерживается гомеостатической (а) составляющей (W — бодрствование, S — сон; периоды сна отмечены синим), циркадианный (б) ритм определяет периоды нарастания «давления» сна, а ультрадианные (в) механизмы лежат в основе циклического чередования медленной (N) и быстрой (R , отмечено красным) фаз в ходе ночного сна. При этом от цикла к циклу продолжительность и интенсивность медленной фазы постепенно снижается, а быстрая — возрастает [17].

Фактор S (циркадианный) — немонотонный, ритмический (его можно сравнить с часами, стрелки которых совершают полный оборот за 24 ч), и измерить его легче всего по уровню двигательной активности подопытных животных. В основе этого процесса лежит работа биологических часов организма (СХЯ и мелатонина эпифиза). Согласно модели, состояние организма в каждый момент времени суток определяется алгебраической суммой циркадианного и гомеостатического компонентов. Сон начинается, когда эта сумма (или разность) достигает некоего порога, и прекращается, когда она уменьшается до нуля [3, 5, 8, 10].

Модель Борбели неоднократно усовершенствовали различные авторы; в частности, для описания кратковременного дневного сна человека был добавлен третий фактор, инерция сна. Эта модель, основные положения которой со временем полностью подтвердились, позволяет правильно рассчитать «давление» сна не только качественно, но и количественно в условиях депривации, при ряде заболеваний и т.д. Так, у здоровых людей в ходе депривации сна непереносимая сонливость должна чередоваться с периодами относительной ремиссии (когда «давление» сна почти не чувствуется), которые могут быть предсказаны по синусоиде процесса S , что и подтверждено исследованиями. Значит, модель Борбели можно признать одним из крупнейших достижений мировой сомнологии в XX в.

Успехи российской сомнологии

В первой части статьи уже говорилось о блестящем начале российской и советской сомнологии в конце XIX и первой половине XX в. Хотя «Павловская сессия» в 1950 г. нанесла сильный удар по науке о сне, ее воссоздание началось уже в середине 1960-х — начале 1970-х годов [18]. Центрами изучения сна стали Москва, Ленинград, Ростов-на-Дону и Тбилиси. В Москве крупный невролог и организатор медицины Н.И.Гращенко создал в составе «большой» Академии наук лабораторию по изучению нервных и гуморальных регуляций (позже ей присвоили его имя). Ведущую роль в возрождении сомнологии сыграли его ученики и сотрудники — А.М.Вейн и Л.П.Латаш. Именно в этой лаборатории в 1968 г. молодые медики Н.Н.Яхно, В.С.Ротенберг и Л.И.Сумской впервые в СССР провели непрерывную ночную полисомнографию здоровых людей и неврологических больных. Затем сотрудники Вейна и Латаша стали изучать нарушения сна при различных видах неврологической патологии — нарколепсии (как тогда называли все заболевания, сопровождающиеся избыточной дневной сонливостью), инсомнии (бессоннице), периодической спячке, сосудистых поражениях и опухолях мозга, диэнцефальном синдроме и пр.

Так в нашей стране возникла медицина сна — клиническая сомнология. Ее центр после закрытия лаборатории им. Гращенкова в 1973 г. переместился в лабораторию Вейна в Первый московский медицинский институт им. И.М.Сеченова, а центр экспериментальной сомнологии сформировался в Тбилиси, в Институте физиологии АН Грузинской ССР, в лаборатории Т.Н.Ониани. Крупнейшей научной заслугой послевоенной отечественной сомнологии стало открытие в начале 1970-х годов группой ученых из Института эволюционной морфологии и экологии животных им. А.Н.Северцова АН СССР (ныне Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова РАН) под руководством Л.М.Мухаметова однополушарного сна у дельфинов [19]. В настоящее время в нашей стране фундаментальной сомнологией занимаются несколько лабораторий в Москве, Санкт-Петербурге и Ростове-на-Дону. Существуют уже несколько десятков центров по нарушениям сна в различных городах, созданы несколько профессиональных обществ по сомнологии и клинической медицине сна. Несмотря

на все трудности фундаментальная и клиническая сомнология в нашей стране продолжают развиваться.

Таким образом, сформированные в середине XX в. стандартизованные методы объективного изучения сна позволили сомнологии стать одной из самых быстро развивающихся областей. Без понимания истории, этапов и принципов ее становления, а также основ сформулированных ранее теорий невозможно развивать эту исключительно важную область знаний. Она хранит еще множество тайн: даже если в какой-то момент кажется, что мы уже все знаем о физиологических механизмах бодрствования и сна, через несколько лет стоит ждать нового открытия, которое перевернет существующие представления. На рубеже XX и XXI вв. таким открытием, например, стало обнаружение орексин-гипокретиновой системы. Исследователям и клиницистам, разумеется, необходимо следить за последними открытиями, при этом нельзя забывать, откуда появились предпосылки современных работ, чтобы верно интерпретировать полученные результаты. ■

Литература

1. *Dement W.C.* History of Sleep Physiology and Medicine // Principles and Practice of Sleep Medicine / Eds M.Kryger, T.Ross, W.Dement. Philadelphia, 2011. P.3—16.
2. *Kryger M.H.* History of sleep medicine and physiology // Kryger M.H. Atlas of clinical sleep medicine. 2nd eds. Philadelphia, 2013. P.8—19.
3. *Шпорк П.* Сон. Почему мы спим и как нам это лучше всего удастся / Пер. с нем. под ред. и с предисловием В.М.Ковальзона. М., 2010.
4. *Дорохов В.Б.* Сомнология и безопасность профессиональной деятельности // Журн. высш. нервн. деятельности. 2013. Т.63. №1. С.33—47.
5. *Борбели А.* Тайна сна / Пер. В.М.Ковальзона. М., 1989.
6. *Meijer J.H., Schaap J., Watanabe K., Albus H.* Multiunit activity recordings in the suprachiasmatic nuclei: *in vivo* versus *in vitro* models. Brain Res. 1997. V.753. P.322—327.
7. *Ковальзон В.М.* Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование—сон. М., 2011.
8. *Путилов А.А.* Совы, жаворонки и другие люди. О влиянии наших внутренних часов на здоровье и характер. Новосибирск, 2003.
9. *Ralph M.R., Lehman M.N.* Transplantation: a new tool in the analysis of the mammalian hypothalamic circadian pacemaker. Trends Neurosci. 1991. V.14. P.362—366.
10. *Ковальзон В.М., Дорохов В.Б.* По поводу нового исчисления времени // Природа. 2012. №7. С.65, 66.
11. *Ковальзон В.М.* Мелатонин — без чудес // Природа. 2004. №2. С.12—19.
12. *Cirelli C.* The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans // Nat. Rev. Neurosci. 2009. V.10. №8. P.549—560.
13. *Ковальзон В.М.* Генетика сна // Рос. физиол. журн. им.И.М.Сеченова. 2011. Т.97. №4. С.412—421.
14. *Ковальзон В.М., Дорохов В.Б.* Цикл бодрствование—сон и биоритмы человека при различных режимах чередования светлого и темного периода суток // Здоровье и образование в XXI веке. 2013. Т.15. №1—4. С.151—162.
15. *Saper C.B., Scammell T.E., Lu J.* Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms // Nature. 2005. V.437. P.1257—1263.
16. *Ковальзон В.М.* Раскрыта природа нарколепсии // Природа. 2005. №11. С.3—9.
17. *Achermann P., Borbely A.A.* Mathematical models of sleep regulation // Frontiers in Bioscience. 2003. V.8. P.683—693.
18. *Ковальзон В.М.* О положении в российской сомнологии // Природа. 2001. №10. С.3—6.
19. *Ковальзон В.М.* Сон у дельфинов // Природа. 1982. №6. С.111, 112.