ЖУРНАЛ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, 2013, том 63, № 1, с. 113–124

ОБЗОРЫ, ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 612.563 + 612.535

ТЕМПЕРАТУРА МОЗГА И СОН

© 2013 г. Д. П. Харакоз

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино,
e-mail: kharakoz@iteb.ru

Поступила в редакцию 04.04.2012 г.
Принята в печать 19.10.2012 г.

В статье обсуждается роль температуры в регуляции сна. Рассматриваются феноменологические данные, указывающие на существование причинной, а не просто коррелятивной связи между изменениями температуры мозга и фазами цикла “сон – бодрствование”. Показано, что теоретической основой этой причинной связи может быть предложенная ранее фазово-переходная концепция восстановительной функции сна, согласно которой сон – эволюционно выработанный механизм очистки молекулярного состава мембран активной зоны в быстрых синапсах, в которых экзоцитоз зависит от фазового перехода мембраны из жидкого в твердое состояние. Концепция не только отвечает на вопрос о том, почему эта восстановительная функция несовместима с состоянием бодрствования, но и утверждает, что температурные изменения (снижение температуры мозга в медленном сне) являются обязательным условием восстановительного процесса. В завершение описываются некоторые практически важные следствия из сложившейся общей картины, в том числе те следствия, что на первый взгляд выглядят парадоксальными.

Ключевые слова: термофизиология, регуляция сна, восстановительная функция сна, механизм синаптического экзоцитоза, парадоксы терморегуляции, функция физиологического термостата.

Brain Temperature and Sleep

D. P. Kharakoz

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino,
e-mail: kharakoz@iteb.ru

Temperature as a regulator of sleep is considered. Phenomenological data are presented indicating that there is a causal (not just a correlative) relationship between the changes in brain temperature and sleep phases in the wake-sleep cycle. An earlier suggested phase-transitional concept of the recovery function of sleep was shown to be the theoretical background for this relationship. According to the concept, sleep is an evolutionary developed mechanism of purification of the molecular composition of membranes in fast synapses, whose exocytosis depends on fluid-to-solid phase transition in the membrane. The concept suggests the answer to the question of why the recovery function is incompatible with the wake state and it states that the temperature changes (its decrease during the slow-wave sleep) is a necessary condition of the recovery process. Finally, some practically valuable issues from the concept are considered, including those that at first glance may seem paradoxical.

Keywords: *thermophysiology, sleep regulation, recovery function of sleep, mechanism of synaptic exocytosis, paradoxes of thermoregulation, the function of the physiological thermostat*.

DOI: 10.7868/S0044467713010061

Связь между сном и температурой тела известна с античных времен, когда было замечено, что во время сна тело охлаждается [1]. Инструментальное исследование этой связи началось в конце XIX в., когда был сконструирован миниатюрный и чувствительный ртутный термометр, впервые позволивший производить прямые измерения температуры в мозге животного [37]. К настоящему времени на эту тему опубликовано огромное число ра-

бот (см., например, обзоры [4, 9, 31, 34, 36, 40, 41]), сформировался раздел науки под названием “термофизиология” и сложилось убеждение в том, что между терморегуляцией мозга и механизмами регуляции сна существует причинная, а не просто коррелятивная связь.

В настоящем обзоре обосновываются следующие тезисы.

1. Главная функция физиологического термостата состоит не столько в поддержании постоянной температуры, сколько *в строго контролируемом периодическом ее изменении*.

2. Смена фаз сна сопровождается изменениями температуры мозга. Предполагается, что температура является важнейшим интегральным регулятором в механизме сна.

3. Природа связи между температурой и сном становится ясной, если принять фазово-переходную концепцию о восстановительной функции сна, согласно которой происходит восстановление работоспособности *фазово-переходного молекулярного механизма* экзоцитоза в быстрых синапсах.

На основании сопоставления основных гипотез о восстановительной функции сна делается выбор в пользу фазово-переходной концепции, связывающей восстановительную функцию с молекулярным механизмом синаптической передачи. Эта концепция является теоретическим основанием регуляторной роли температурных изменений во время сна. Из сложившихся представлений выводится ряд следствий, которые могут иметь практическое значение для медицины сна.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ТЕРМОСТАТ

Физиологический термостат теплокровных содержит все главные блоки, необходимые для функционирования [2, 3, 39, 41]. В нем есть центральный контроллер, управляющий температурой, – гипоталамус. В этом же органе в его преоптической области расположен центральный термометр и задается установочная температура, которая должна системой поддерживаться. Есть управляемые исполнительные элементы. Нагревателем является метаболизм в разных тканях, особенно в мозге, а также в специализированных обогревательных адипозных тканях. Холодильниками являются верхние дыхательные пути, легкие, поверхность кожи (особенно хвоста и конечностей), ушные раковины. Заметим здесь, что мозг охлаждается двумя поступающими в него артериальными потоками с пониженной температурой – через каротидные и вертебральные артерии, причем для большинства млекопитающих надежно показано, что температуры этих двух потоков различны. Есть сложная система управления исполнительными элементами. Важным элементом термостата являются теплообменники. Один из видов теплообменников – так называемые чудесные сети, где в тесном контакте находятся сети артериальных и венозных сосудов. Теплообмен осуществляется между каротидным кровотоком, идущим в мозг, и выходящим венозным потоком, предварительно охлажденным благодаря прохождению через слизистую оболочку верхних дыхательных путей и/или ушные раковины. Поэтому каротидные артерии поставляют в мозг более охлажденную кровь, чем вертебральные, в которых такой теплообмен отсутствует. Изменяя относительный просвет этих двух видов артерий, организм может переключать температуру мозга при смене фаз сна [41]. Однако наличие у человека такого дополнительного механизма охлаждения ставится под сомнение [35].

Система обратных связей в управлении физиологическим термостатом сложна и мало изучена. Сложность системы приводит к парадоксальному ее поведению. Некоторые парадоксы будут рассмотрены далее в разделе “Следствия и парадоксы”.

ТЕМПЕРАТУРА – ИНТЕГРАЛЬНЫЙ РЕГУЛЯТОР АКТИВНОСТИ НЕЙРОННЫХ ПРОЦЕССОВ

Изменения температуры разных отделов мозга происходят в результате двух основных процессов: изменения локальной метаболической активности клеток мозга и изменения температуры и скорости потока крови, поступающей в мозг [4, 31]. Существует множество данных, указывающих на то, что изменения температуры не являются лишь пассивным отражением физиологических процессов, но являются активным регуляторным фактором, определяющим функционирование мозга. Рассмотрим экспериментальные данные, полученные в наиболее систематичном исследовании Е.А. Кияткина и коллег (данные взяты из обзора [31]). Измерялась температура разных отделов мозга крысы в ответ на стимуляцию. В качестве стимулов были использованы болевое раздражение хвоста, социальный контакт с другой особью, сексуальное возбужде-

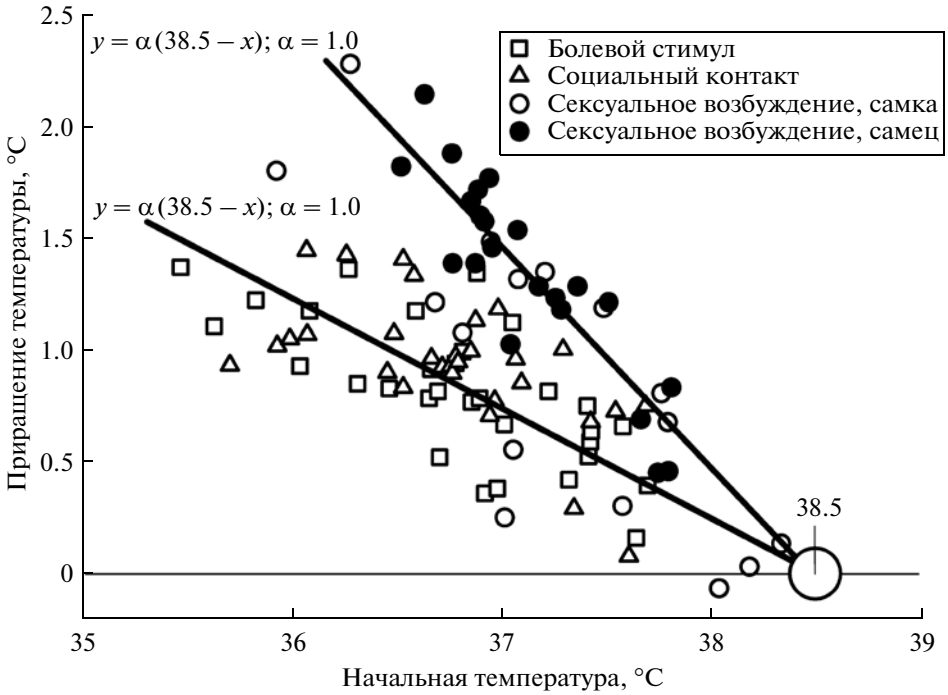

Рис. 1. Амплитуда температурной реакции прилежащего ядра (*nucleus accumbens*) в мозге крысы в ответ на стимул зависит от начальной температуры. График построен по данным работы [31]. Прямые линии не являются линиями регрессии – они проведены произвольно по формулам, приведенным на рисунке, с целью дать наглядный ориентир для масштаба температурных эффектов; линия с коэффициентом наклона α=1.0 соответствует случаю, когда приращение ординаты равно приращению абсциссы. Объяснение в тексте.

Fig. 1. The amplitude of the change of temperature of the *nucleus accumbens* in the brain of rat in response to stimuli depend on initial temperature. The figure is constructed according to data from [31]. The straight line a not the regression lines – they are drawn according arbitrary formulae presented in the figure aimed to present a reference for the scale of temperature effects; the coefficient α=1.0 corresponds to the case when the increment of ordinate is equal to the increment of abscissa. See text for other details.

ние. В ответ на стимул всегда возникало повышение температуры мозга. Причем обнаружилось, что амплитуда изменения температуры зависит от начальной температуры данного отдела мозга в данный момент времени: чем ближе исходная температура к некоторой особой точке, тем меньше амплитуда ответа на стимул. На рис. 1 приведен пример температуры в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*). Картина выглядит так, будто для этого отдела мозга величина около 38.5°C – это особая целевая точка, к которой стремится температура для обеспечения оптимального выполнения поведенческой задачи. Интересно отметить, что в случае, когда температурная реакция максимальна (это наблюдается при сексуальном возбуждении), температура поднимается ровно настолько, чтобы сразу оказаться в этой особой точке. На основании этого и других наблюдений автор исследования приходит к выводу, что изменения температуры мозга не являются пассивным отражением интенсивности метаболизма, а, напротив, являются регуляторным фактором, управляющим активностью нервной ткани.

ТЕМПЕРАТУРА И СОН: ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

Существует множество указаний на наличие причинной связи между температурой тела (мозга) и сном. Засыпание, как правило, наступает в те часы, когда циркадианный ритм температуры тела снижается; пробуждение – в фазу подъема температуры; склонность ко сну наиболее сильна в часы с минимальной температурой тела (см. обзор [36]). Засыпание предваряется включением терморегуляторных реакций, направленных на увеличение мощности теплопотерь организма (см. там же). Медицинские наблюдения показывают, что тепловые и холодовые проце-

дуры влияют на структуру и качество сна [21, 26, 32]. Наиболее общим и важным результатом физиологических исследований является обнаружение того факта, что чередование фаз сна тесно коррелирует с изменением температуры мозга [4, 6, 10, 18, 33, 39, 41, 46]. А именно: в медленном сне температура мозга всегда ниже, чем в быстром сне или при бодрствовании. Размах этих изменений температуры может достигать значительных величин – до 3.5°С, как это было показано для гиппокампа крысы [18].

Заметим, что наличие таких корреляций представляет собой одну из загадок, которая не получает удовлетворительного объяснения в теориях о функции сна, за исключением фазово-переходной концепции, изложенной ниже.

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ СНА: ОСНОВНЫЕ ГИПОТЕЗЫ

Наиболее интригующая загадка физиологии сна заключена в следующем простом вопросе: чем определяется необходимость, неизбежность регулярного сна у теплокровных животных? Сегодня достоверно известно лишь то, что во время сна в тканях мозга происходят некие восстановительные процессы, без которых нормальное функционирование мозга невозможно. Любая гипотеза, предлагающая ответ на вопрос, что же именно там восстанавливается, *должна давать объяснение главной загадке – почему эта неизвестная восстановительная функция несовместима с состоянием бодрствования?*

О существе восстановительного процесса высказывались разные предположения. Прокомментируем основные из них.

1. Гипотеза экономии энергии. Мозг, будучи тканью с высокой метаболической активностью, нуждается в периодах покоя для восполнения растраченных ресурсов. Это тривиальное предположение не удовлетворяет сформулированному выше условию. Действительно, если бы проблема была в “пополнении запасов”, то биологическая эволюция могла решить ее с помощью небольшого — всего в 1.5–2 раза! — ускорения соответствующих биохимических и транспортных процессов. В природе нашлось бы хотя бы одно теплокровное животное, мозг которого обходится без сна. Однако без сна не обходятся даже морские млекопитающие, для которых непрерывное бодрствование является важнейшим условием выживания. Например, у дельфинов необходимость в постоянном бодрствовании обеспечивается поочередным погружением в сон одного или другого полушария – “однополушарный” сон [7].

2. Гипотеза очистки от “шлаков”. Мозг, будучи тканью с высокой метаболической активностью, нуждается в периодах покоя для очистки от токсичных продуктов метаболизма. Гипотеза неудовлетворительна ровно по той же причине, что и предыдущая, – проблема могла быть решена в эволюции путем ускорения соответствующих биохимических и транспортных процессов.

3. Гипотезы “информационные”. Был сформулирован ряд гипотез, связывающих сон с проблемами обработки информации и поддержания функции памяти, включая регуляцию пластичности синапсов (см., например, обзор [17]). Они также неудовлетворительны по следующим причинам. Во-первых, непонятно, из-за каких физических или иных ограничений нельзя проводить обработку информации без выключения поведенческой активности. Во-вторых, отвечая на действительно важные вопросы о связи сна с психофизическим функциями, эти гипотезы не объясняют, однако, почему длительная депривация сна приводит не просто к психофизическим или когнитивным расстройствам, а к физической гибели животного (гл. 9 в книге В.М. Ковальзона [5]).

4. Во время сна мозг занят “инспекцией” и репарацией функционального состояния висцеральных систем организма [11, 42]. В ряду “информационных” гипотез эта заслуживает особого внимания. Она основана на экспериментальных наблюдениях, указывающих на то, что во время сна кора полушарий мозга частично меняет свою функцию. Если во время бодрствования в ней отражается сенсорная информация о внешнем мире, то во время сна она переключается на взаимодействие с висцеральными системами, например с кишечником. Эта точка зрения позволяет объяснить, почему длительная депривация сна приводит к гибели животного. Однако она, как и перечисленные выше, не способна ответить на вопрос, почему для такой “инспекции” и репарации, если они необходимы, нельзя было выделить небольшую часть мозга, которая работала бы автономно и постоянно. И тогда не надо было бы “перепрофилировать” мозг на выполнение задач висцеральной регуляции, отключая его от анализа

сенсорной информации и от управления поведением.

5. Биофизическая гипотеза: сон обслуживает работоспособность фазово-переходного механизма синаптического экзоцитоза в быстрых синапсах. Более 10 лет назад был предложен фазово-переходный молекулярный механизм экзоцитоза в быстрых синапсах [12, 28]. Одним из важных следствий этого механизма является необходимость поддерживать (очищать от примесей) определенный молекулярный состав мембран в пресинаптических активных зонах. Такая очистка принципиально невозможна без выключения синапса из рабочего состояния. На этой основе формулируется концепция о том, что в поддержании молекулярного состава и заключается восстановительная функция сна. Таким образом, гипотеза отвечает на главный вопрос – о причине несовместимости восстановительной функции с активным поведением. Подробнее эта концепция рассмотрена в следующем разделе.

ФАЗОВО-ПЕРЕХОДНАЯ КОНЦЕПЦИЯ

Фазовый переход отвердевания мембраны зачем-то нужен клетке

Стандартное состояние клеточных мембран – жидкое. Накопилось, однако, множество данных о том, что фазовый переход из “жидкого” в “твердое” состояние выполняет какую-то важную физиологическую функцию в клетках у животных самого разного уровня организации, от одноклеточных до высших [12, 15, 28, 38]. Рассмотрим только один пример, самый поразительный [22]. Если акклиматизировать калота (*Calotes versicolor*, родственник ящериц) к определенной температуре в камере, а затем посмотреть, при какой температуре плавятся фосфолипиды, выделенные из гипоталамуса этого пойкилотермного животного, то оказывается, что температура плавления почти совпадает с температурой акклиматизации (рис. 2). Заметим, что такая хорошая корреляция наблюдается именно для того отдела мозга, который ответственен за терморегуляцию.

Можно добавить также, что в физико-химическом исследовании модельных мембран [30] получены косвенные свидетельства в пользу того, что характерная толщина биологических мембран, сложившаяся в процессе эволюции, не случайна – для некоторых липидных доменов она может соответствовать особому критическому состоянию, при котором агрегатное состояние мембраны наиболее чувствительно к внешним воздействиям.

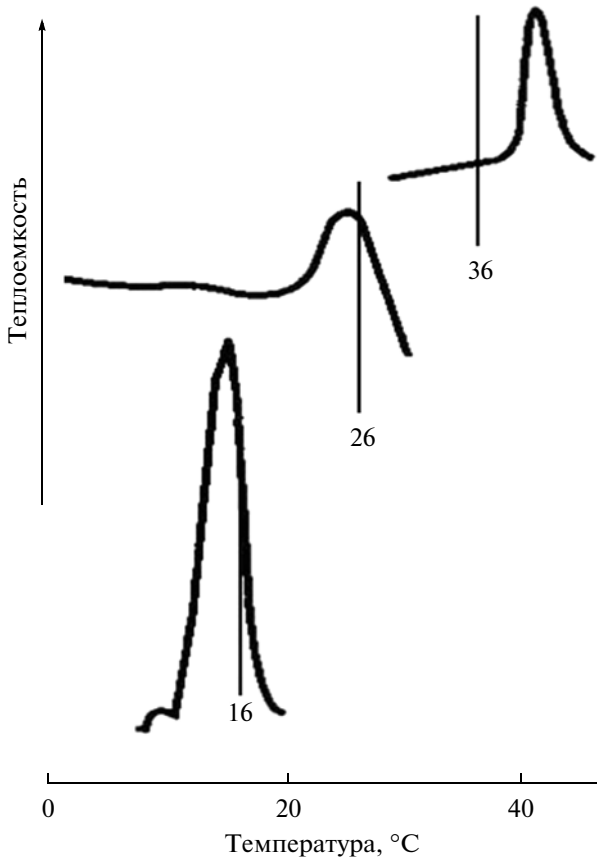

Рис. 2. Корреляция между температурой плавления (пики термограмм) фосфолипидов из гипоталамуса калота (*Calotes versicolor*) и температурой акклиматизации животного (вертикальные линии). По данным работы [22].

Fig. 2. Correlation between the melting temperature (the thermogramm peaks) of phospholipids extracted from the hypothalamus of *Calotes versicolor* and the acclimation temperature of the animal (vertical lines). According to the data by [22].

Фазово-переходная машина и синаптический экзоцитоз

На основе современных данных о свойствах мембран сформулирована концепция мембранной фазово-переходной молекулярной машины и рассмотрена возможная роль этой машины в механизме экзоцитоза [12, 28, 29]. Общепринятые представления о молекулярном механизме синаптического экзоцитоза [8, 44] основаны на так называемой SNARE-гипотезе. Она утверждает, что движущей силой слияния везикулярной и цитоплазматической мембран является индуцируемая ионами

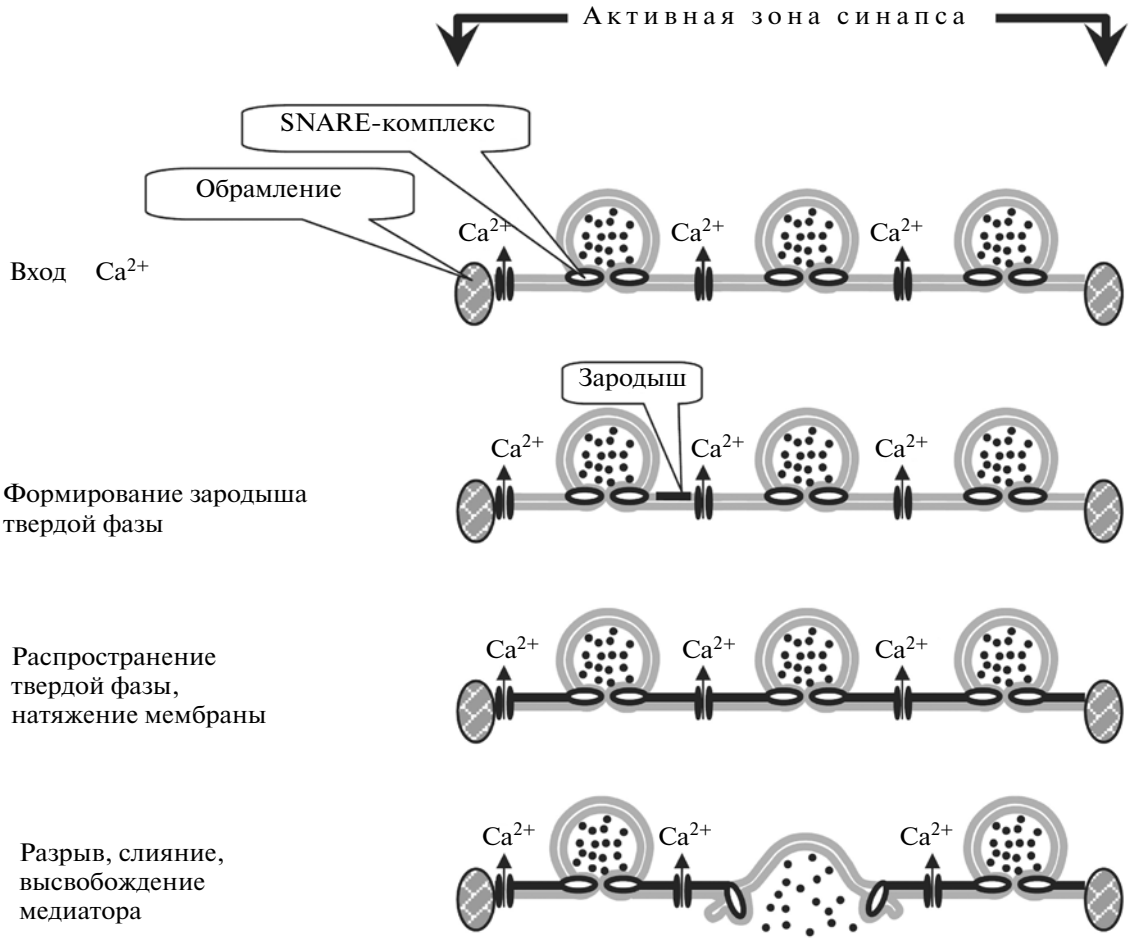

Рис. 3. Стадии фазово-переходного экзоцитоза в активной зоне синапса. Происходит Ca^{2+}-индуцированное слияние везикулярной и плазматической мембран и выброс нейромедиатора. Схема совпадает с общепринятой, за исключением стадии выброса нейромедиатора, которая рассматривается здесь как результат отвердевания мембраны, индуцированного ионами Ca^{2+} (рисунок адаптирован из работы [29]).

Fig. 3. Schematic diagram of the phase-transitional exocutisis in a synaptic active zone. Ca^{2+}-induced fusion of vesicular and plasma membranes and neuromediator release takes place. The diagram coincides with a commonly accepted one except for the release acts itself, whose driving force is considered here to originate from the Ca^{2+}-induced solidification of the membrane. The figure is adapted here from the [29].

кальция конформационная перестройка особого белкового комплекса (SNARE-комплекса), скрепляющего две прилегающие мембраны. Эта перестройка завершается формированием трансмембранной поры, через которую нейромедиатор диффундирует из везикулы наружу. Однако, исходя из известных данных о свойствах белков и их комплексов, можно показать, что они неспособны обеспечить такую крупномасштабную и энергозатратную молекулярную перестройку за такое короткое время, какое характерно для быстрых химических синапсов (менее 0.1 мс). Анализ известных данных показывает, что наиболее короткая синаптическая задержка может быть достигнута только в тех синапсах, где движущей силой собственно экзоцитозного акта является индуцируемое ионами кальция отвердевание пресинаптической мембраны в активной зоне синапса [28, 29]. Схема процесса представлена на рис. 3; она основана на общепринятых представлениях с единственным отличием – дополнена стадией фазового перехода мембраны в твердое состояние. При отвердевании площадь поверхности сокращается на 20–25%, что и является причиной разрыва и

слияния мембран с высвобождением нейромедиатора. В недавней работе было показано, что процесс отвердевания несет в себе достаточно большой запас энергии и может происходить за времена, на порядок более короткие, чем время самой короткой синаптической задержки [14]. SNARE-комплексу в этом механизме отводится важная роль: благодаря его кальциевой активации разрыв происходит не в произвольном, а в строго определенном месте цитоплазматической мембраны – в точке ее контакта с везикулой.

Условия функционирования фазово-переходной машины

1. Ионы кальция способны вызвать отвердевание мембраны, если ее поверхность несет избыточный отрицательный электрический заряд. И в самом деле, избыток отрицательно заряженных липидов – универсальное свойство биологических мембран, а в тканях мозга доля таких липидов повышена по сравнению с другими тканями.

2. У покоящейся мембраны температура отвердевания должна быть чуть ниже температуры тела. Тогда мембрана находится в жидком состоянии, а ионы кальция, поступающие в цитоплазму при возбуждении, способны индуцировать переход ее в твердое состояние (как показано на рис. 2). Чем ближе температура перехода (T_m) к температуре тела (T_b), тем короче синаптическая задержка, поскольку для инициации перехода требуется меньшая концентрация Ca^{2+}.

3. Фазовый переход должен обладать высокой кооперативностью — т.е. он должен проходить резко, в узком интервале температур, приближаясь к закону "все-или-ничего". Чем в более узком интервале он происходит, тем ближе к точке отвердевания можно поддерживать температуру тела без потери контроля над процессом и, следовательно, короче будет синаптическая задержка. Однако высокая кооперативность может быть обеспечена только особым молекулярным составом мембранных доменов – например, составом, обладающим свойствами физико-химического "компаунда". Этим термином обозначаются особые молекулярные смеси с таким соотношением компонентов, при котором смесь ведет себя в фазовом переходе как индивидуальное химическое соединение, не разделяясь на компоненты.

4. Такой "компаундный" состав неизбежно нарушается в процессе функционирования синапса; по разным причинам мембрана активной зоны "загрязняется" чужеродным липидом. Следовательно – и это наиболее важное условие в контексте данной статьи – должен существовать механизм восстановления чистоты "компаунда" в мембране синаптической активной зоны. Как показано ниже, процесс очистки принципиально несовместим с работоспособным состоянием фазово-переходной машины.

Восстановительная функция сна – очистка пресинаптической мембраны путем ее "перекристаллизации"

Для восстановления строго определенного ("компаундного") состава мембраны в клетке не существует специфического матричного механизма копирования, который мог бы обеспечить необходимую точность (как это происходит при синтезе нового белка по нуклеиновой матрице). В то же время хорошо известен простой и эффективный *неспецифический* метод очистки веществ – метод перекристаллизации, при котором чистое вещество уходит в твердую фазу, а примеси концентрируются в жидком остатке и могут быть отброшены вместе с этим остатком. Можно предположить, что именно такой метод используется организмом для восстановления кооперативных мембранных доменов. Но для этого необходимо понижать температуру – что в действительности и происходит во время сна. В медленноволновой фазе сна температура мозга падает на величину до нескольких градусов (у разных животных разная глубина охлаждения) и вновь повышается в фазе парадоксального сна [4, 6, 10, 18, 33, 39, 46]. Поскольку для запуска "кристаллизации" температура должна оказаться ниже точки отвердевания мембраны, фазово-переходный механизм экзоцитоза неизбежно выключается – ясно, что он не может функционировать, если покоящаяся мембрана в отсутствие Ca^{2+} уже находится в твердом состоянии (см. рис. 4). Отсюда следует, что *восстановление чистоты мембранных доменов несовместимо с активным состоянием синапсов, работающих на основе мембранной фазово-переходной машины.*

Итак, сон у теплокровных животных – это эволюционно выработанный механизм восстановления строго определенного (вероят-

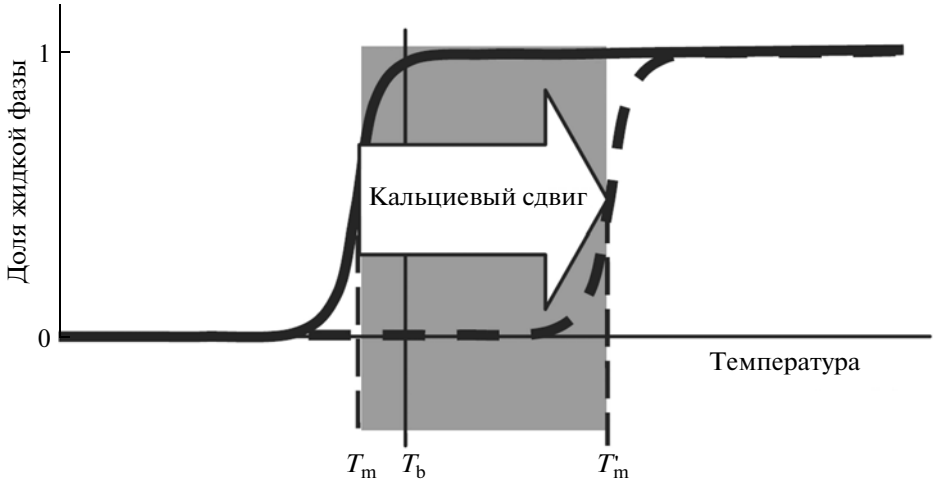

Рис. 4. Рабочая характеристика мембранной фазово-переходной машины. Показаны температурные зависимости фазового перехода мембран в среде без Ca^{2+} (сплошная кривая) и в присутствии предельно возможной концентрации Ca^{2+} (пунктирная кривая). Соответственные температуры фазового перехода: T_m и T'_m. Серым тоном закрашена рабочая область машины – та область температур тела, T_b, внутри которой возможен управляемый ионами Ca^{2+} фазовый переход мембраны между жидким и твердым состояниями (рисунок адаптирован из работы [29]).

Fig. 4. The operative characteristics of the membrane phase-transitional molecular machine. The two temperature dependence are show, on under low Ca^{2+} condition (solid line)and other at highest possible concentration of Ca^{2+} (dashed line). T_m and T'_m are corresponding transition points. Half-tone shows the operative area od the machine, i.e. the range of body temperatures, T_b, within which Ca^{2+}-controlled phase transition is possible. The figure is adapted here from [29].

но, "компаундного") молекулярного состава кооперативных доменов в активных зонах наиболее быстрых синапсов. В основе механизма лежит "перекристаллизация" мембраны. В качестве одного из косвенных подтверждений справедливости этого утверждения можно привести работу [16], в которой исследовалась связь между температурой тела (измерялась в пищеводе) и частотой эпизодов быстрого сна у новорожденных младенцев. В работе показано, что переключение между фазами сна происходит при температуре 37.0°C, и обнаружено, что ширина переходной области составляет всего около 0.5°C – такая малая ширина типична для кооперативных фазовых переходов в липидных мембранах.

Две наиболее загадочные особенности физиологии сна получают простое объяснение.

А. Становится понятной причина несовместимости восстановительной функции с поведенческой активностью: быстрые фазово-переходные синапсы неизбежно выключаются на время "перекристаллизации" их мембран. Тут заметим, что не все синапсы должны работать по фазово-переходному механизму, потому что не все функции мозга нуждаются в предельно высокой скорости передачи сигнала.

Б. Становится понятным, почему температура мозга, которую организм вообще-то способен контролировать с очень высокой точностью, во время медленного сна сильно падает – на величину от нескольких десятых долей градуса до нескольких градусов в разных отделах мозга у разных животных [4, 6, 10, 18, 20, 27, 39, 46]. Понижение температуры необходимо для запуска процесса "перекристаллизации" мембранных доменов.

Из существа восстановительной функции следует, что важным (но не обязательным) условием ее эффективной реализации является именно *чередование* медленного и быстрого сна, сопряженное с чередованием пониженной и повышенной температуры. В медленном сне запускается "перекристаллизация", часть материала, оставшаяся в жидком состоянии и содержащая примеси, подвергается удалению (вероятно, гидролитическими ферментами). Поэтому возникает необходимость в восполнении потерянного материала – это может происходить в фазе быстрого сна, когда мембрана опять становится жидкой и способной "впитать" в себя дополнительный мембран-

ный материал. Можно утверждать, однако, что медленный сон (когда температура понижена) обязателен для механизма восстановления, а быстрый сон (когда температура повышена) выполняет вспомогательную роль, и в этой роли он может замещаться бодрствованием; этот вопрос требует отдельного детального рассмотрения.

СЛЕДСТВИЯ И ПАРАДОКСЫ

Охлаждение облегчает засыпание

Из вышеизложенного следует, что засыпание не просто сопряжено с понижением температуры мозга, но и, вероятно, инициируется этим понижением. И если система терморегуляции по каким-то причинам неспособна включить организм в режим диссипации тепла, то переход из бодрствования в сон будет затруднен или вовсе невозможен. Вероятно, на этом основан известный многим из бытового опыта способ облегчить засыпание путем предварительного охлаждения тела до дискомфортного состояния.

Более серьезный пример такого рода был доложен на 23-й ежегодной конференции сомнологических обществ в 2009 году. Американский психиатр Эрик Нофзингер (Eric Nofzinger) показал, что охлаждение черепа в области фронтальной коры с помощью шапочки специальной конструкции приводит к заметному уменьшению задержки засыпания и улучшению качества сна (цит. по [32]). Если эти исследования подтвердятся, то такая “шапочка-снотворка” открывает новую перспективу в немедикаментозной коррекции нарушений сна.

Здесь можно вспомнить также упомянутый выше факт, что склонность ко сну наиболее сильна в той фазе циркадианного ритма, когда температура тела минимальна [36].

Парадокс “теплой ванны”

Однако в ряде медицинских исследований показано, что принятие теплых ванн перед сном увеличивает долю медленной фазы в структуре сна, что улучшает качество сна испытуемых (см., например, [21, 26]). Здесь парадоксально то, что предварительное нагревание тела способствует именно той фазе сна, для которой требуется охлаждение мозга. Аналогичным образом глубина и продолжительность медленноволновой фазы возрастают, если активировать метаболизм в адипозной ткани, выполняющей функцию нагревателя того потока крови, что входит в мозг через вертебральные артерии. Получается, что предварительный тепловой толчок облегчает последующее охлаждение? Почему? Есть два возможных объяснения.

Одно из них основано на том, что поверхность тела – особенно ног и рук – представляют собой важные “холодильные” элементы физиологического термостата. И если в силу каких-либо причин (включая патологические состояния) периферический кровоток снижен из-за вазоконстрикции, то теплая водная процедура, вызывая периферическую вазодилатацию, “включает” этот прежде выключенный тепловой радиатор, и теперь физиологический термостат может нормально работать и охлаждать тело.

Второе возможное объяснение вытекает из следующего экспериментального факта, полученного из исследования сумчатой крысы. Локальное нагревание преоптической области гипоталамуса, где расположен центральный термометр, приводит к увеличению продолжительности медленноволновой фазы сна [43]. Этот результат, видимо, означает, что перегретый гипоталамус дает команду на включение дополнительной системы охлаждения мозга. Если эта система дополнительного противоточного охлаждения (описанная выше, в разделе “Физиологический термостат”) избирательно охлаждает преимущественно те отделы мозга, которые нуждаются в запуске процесса “перекристаллизации” мембраны, то это и должно приводить к увеличению доли медленной фазы в структуре сна.

Если теперь предположить, что у человека (несмотря на отмеченные выше сомнения некоторых исследователей) все-таки есть система дополнительного противоточного охлаждения мозга, то парадокс “теплой ванны” находит простое решение. Если кровь, входящая из нагретого тела в мозг через вертебральные артерии, преимущественно поступает в область гипоталамуса, то происходит ровно то же самое, что в опытах с сумчатой крысой: гипоталамус включает систему дополнительного охлаждения, что способствует развитию медленноволновой фазы сна.

Парадокс “гипотермии без сна”

Он состоит в том, что умеренная гипотермия мозга, вызванная *внешними* причинами, не приводит к переходу животного в состоя-

ние сна, как это ожидалось бы из фазово-переходного механизма при упрощенном его понимании. Приведем только два хорошо документированных наблюдения такого рода. У уток, ныряющих в холодную воду, температура мозга может понижаться на 3°С без потери животным активности [19]. В опытах на мышах показано, что при искусственном снижении температуры мозга на 6°С подвижность животных не пропадала совсем, хотя и падала в несколько раз [45]. Следовательно, клетки мозга умеют отличать гипотермию внутреннюю, функциональную (обеспечивающую медленный сон) от гипотермии внешней, вынужденной. Почему "фазово-переходные" синапсы не выключаются при вынужденной гипотермии? Какой механизм позволяет удерживать их в активном состоянии? Этот парадокс может указывать на существование быстрых внутриклеточных механизмов адаптации фазового состояния синаптической мембраны, сдвигающих температуру фазового перехода вслед за изменяющейся температурой среды, если это необходимо.

В самом деле, если температура фазового перехода так важна для работы синапса, то должен существовать механизм быстрой адаптации к случаям неподконтрольного, вредоносного изменения температуры. Быструю адаптацию мембран могут обеспечивать ферменты десатуразы [23]. При снижении температуры они включаются и увеличивают количество двойных связей в липидах, что приводит к снижению точки отвердевания мембраны. Можно допустить существование и другого механизма. Все анестетики без исключения понижают температуру отвердевания липидной мембраны [12, 24, 28]. И если клетка в ответ на охлаждение была бы способна вырабатывать метаболит, подобный этанолу или иному анестетику, то этот фактор способен был бы локально снижать температуру отвердевания мембраны. Однако за такой способ адаптации неизбежно приходится "платить" потерей кооперативности перехода [25] и, следовательно, ухудшением работы синапса. На существование такой быстрой адаптации указывают исследования температурной зависимости общей анестезии у рыб [13] – пойкилотермных животных, для которых жизненно важной является способность клеток мозга быстро приспосабливаться к изменению температуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из существования описанных выше парадоксов можно сделать следующее заключение. В силу высокой важности физиологического термостата для обеспечения функций мозга он должен обладать сложной системой управления с множеством контролирующих обратных связей. Такие системы неизбежно оказываются нелинейными, способными давать парадоксальную реакцию на внешние стимулы. В настоящее время мы не располагаем достаточной информацией для того, чтобы строить количественную модель этого нелинейного физиологического термостата. Надо только заметить, что для построения такой модели необходимы не только сведения о скоростях реакции элементов термостата на внешние термические воздействия, но также о температурных эффектах всех известных биохимических регуляторов сна [5]. Выяснение детальной структуры и динамических свойств физиологического термостата – дело будущего. Необходимость решения этой задачи вытекает из того, что этот термостат выполняет более важную и сложную функцию, чем простая стабилизация температуры, а именно:

1. физиологический термостат обеспечивает строго контролируемое периодическое изменение температуры мозга, являющееся необходимым условием его нормального функционирования;

2. изменение температуры мозга при смене фаз сна является, по-видимому, важным интегральным регулятором в механизме сна;

3. природу связи между температурой и сном можно объяснить фазово-переходной концепцией о восстановительной функции сна, согласно которой термостат необходим для поддержания в функциональном состоянии мембран в быстрых синапсах, работа которых основана на фазовом переходе отвердевания синаптической мембраны.

Автор благодарит В.М. Ковальзона за ценнейшие дискуссии о механизмах регуляции сна.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 01-04-48702, 04-04-97206, 05-04-49206 и 08-04-01588).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Борбели А.* Тайна сна. М.: Знание, 1989. 191 с.

2. *Иванов К.П.* Биоэнергетика и температурный гомеостазис. М.: Наука, 1972. 172 с.
3. *Иванов К.П., Слепчук Н.А.* Чувствительность и точность работы физиологического термостата человека. Докл. АН СССР. 1985. 281:753–757.
4. *Ковальзон В.М.* Температура мозга. Журн. высш. нерв. деят. 1969. 19(3):516–524.
5. *Ковальзон В.М.* Основы сомнологии. М.: Бином, 2011. 240 с.
6. *Латаш Л.П., Ковальзон В.М.*, Температура коры мозга и ее связь с ЭЭГ у белых крыс при свободном поведении. Нейрофизиология. 1970. 2(6):618–626.
7. *Мухаметов Л.М., Олексенко А.И., Полякова И.Г.* Структура сна у черноморских афалин. Черноморская афалина. М.: Наука, 1997:492–512.
8. *Николлс Д., Мартин Р., Валлас Б., Фукс П.* От нейрона к мозгу. М.: Едиториал УРСС, 2003. 672 с.
9. *Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В.* Термофизиология парадоксального сна. Рос. физиол. журн. 2011. 97(4):351–373.
10. *Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В., Ноздрачев А.Д., Гусельникова Е.А., Седунова Е.В., Зимин А.Л.* Состояния сна вносят значительный вклад как в “охлаждение”, так и “нагревание” мозга в темной фазе суток у голубей. Докл. РАН. 2001. 376:836–840.
11. *Пигарев И.Н., Пигарева М.Л.* Сон и процессы висцеральной регуляции. Материалы 5-й Российской (с международным участием) школы-конференции “Сон – окно в мир бодрствования”. М.: Изд-во РАН, 2009:48–55.
12. *Харакоз Д.П.* О возможной физиологической роли перехода “жидкое – твердое” в биологических мембранах. Успехи биол. химии. 2001. 41:333–364.
13. *Харакоз Д.П., Асланиди К.Б.* Температурная зависимость этанольной анестезии у рыб. Поведение рыб. Материалы международной конференции, Борок, 2005. М.: Акварос, 2005:524–529.
14. *Харакоз Д.П., Сизоненко Т.О., Галимова М.Х.* Кинетическая решеточная модель фазового перехода между твердым и жидким состояниями липидной мембраны: калибровка и физиологические следствия модели. Биофизика. 2011. 56(5):813–820.
15. *Шноль С.Э.* Физико-химические факторы биологической эволюции. М.: Наука, 1979. Гл. 11. 263 с.
16. *Bach V., Telliez F., Leke A., Chiorri C., Libert J.-P.* Interaction between body temperatures and the direction of sleep stage transition in neonates. Sleep Res. Online. 2001. 4:43–49.
17. *Benington J.H.* Sleep homeostasis and the function of sleep. Sleep. 2000. 23(7):959–966.
18. *Cain D.P., Hargreaves E.L., Boon F.* Brain temperature- and behavior-related changes in the dentate gyrus field potential during sleep, cold water immersion, radiant heating, and urethane anesthesia. Brain Res. 1994. 658:135–144.
19. *Caputa M., Folkow L., Blix A.S.* Rapid brain cooling in diving ducks. Am. J. Physiol. 1998. 275(2 Pt 2):R363–R371.
20. *Deboer T., Franken P., Tobler I.* Sleep and cortical temperature in the Djungarian hamster under baseline conditions and after sleep deprivation. J. Comp. Physiol. A. 1994. 174:145–155.
21. *Dorsey C.M., Lukas S.E., Teicher M.H., Harper D., Winkelman J.W., Cunningham S.L., Satlin A.* Effects of passive body heating on the sleep of older female insomniacs. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 1996. 9:83–90.
22. *Durairaj G., Vijayakumar I.* Temperature acclimation and phospholipid phase transition in hypothalamic membrane phospholipids of garden lizard, *Calotes versicolor*. Biochim. Biophys. Acta. 1984. 770:7–14.
23. *Hochachka P.W., Somero G.N.* Biochemical Adaptation. Princeton: Princeton Univ. Press. 1984. Chapter. 11. 537 p.
24. *Kaminoh Y., Nishimura S., Kamaya H., Ueda I.* Biochim. Biophys. Acta. 1992. 1106:335–343.
25. *Kaminoh Y., Tashiro C., Kamaya H., Ueda I.* Biochim. Biophys. Acta. 1988. 946: 215–220.
26. *Kanda K., Tochihara Y., Ohnaka T.* Bathing before sleep in the young and in the elderly. Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. 1999. 80:71–75.
27. *Kawamura H., Sawyer C.H.* Elevation in brain temperature during paradoxical sleep. Science. 1965. 150:912–913.
28. *Kharakoz D.P.* Phase-transition-driven synaptic exocytosis: A hypothesis and its physiological and evolutionary implications. Biosci. Rep. 2001. 21(6):801–830.
29. *Kharakoz D.P.* Puzzles of cell and animal physiology in view of the chain-ordering transition in lipid membrane. Phase-Transitions in Cell Biology. Eds Pollack G.H., Chin W.C. Berlin: Springer. 2008:73–93.
30. *Kharakoz D.P., Panchelyuga M.S., Tiktopulo E.I., Shlyapnikova E.A.* Critical temperatures and a critical chain length in saturated diacylphosphatidylcholines: Calorimetric, ultrasonic and Monte Carlo simulation study of chain melting/ordering in aqueous lipid dispersions. Chem. Physics Lipids. 2007. 150:217–228.
31. *Kiyatkin E.A.* Brain temperature homeostasis: physiological fluctuations and pathological shifts. Front. Biosci. 2010. 15:73–92.
32. *Kling J.* Cooling of Frontal Cortex May Help Counter Insomnia. 2009. http://www.medscape.com/viewarticle/704246.
33. *Kovalzon V.M.* Brain temperature variations during natural sleep and arousal in white rats. Physiol. Behav. 1973. 10:667–670.
34. *Kräuchi K., de Boer T.* Body temperature, sleep, and hibernation. Principles and Practice of Sleep Medicine. Eds Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. St. Louis: Elsevier. 2011. Chapter 28:323–334.
35. *Mariak Z., Jadeszko M., Lewko J., Lebkowski W., Lyson T.* No specific brain protection against ther-

mal stress in fever. Acta Neurochir. (Wien). 1998. 140:585-590.

36. *McGinty D., Szymusiak R.* Neural control of sleep in mammals. Principles and Practice of Sleep Medicine. Eds Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. St. Louis: Elsevier. 2011. Chapter 7:76–91.
37. *Mosso A.* Croonian Lecture: The temperature of the brain, especially in relation to psychical activity. Proc. R. Soc. Lond. 1892. 51:83–85; doi:10.1098/rspl.1892.0010.
38. *Mouritsen O.G.* Life—As a Matter of Fat: The Emerging Science of Lipidomics. Berlin: Springer. 2005. 276 p.
39. *Parmeggiani P.L.* Brain cooling across wake-sleep behavioral states in homeothermic species: an analysis of the underlying physiological mechanisms. Rev. Neurosci. 1995. 6:353–363.
40. *Parmeggiani P.L.* Thermoregulation and sleep. Front. Biosci. 2003. 8:557-567.
41. *Parmeggiani P.L.* REM sleep-related increase in brain temperature: A physiologic problem. Arch. Ital. Biol. 2007.145:13–21.
42. *Pigarev I.N., Almirall E., Pigareva M.L.* Cortical evoked responses to magnetic stimulation of macaque's abdominal wall in sleep-wake cycle. Acta Neurobiol. Exp. 2008. 68:91–96.
43. *Sakaguchi S., Glotzbach S.F., Heller H.C.* Influence of hypothalamic and ambient temperatures on sleep in kangaroo rats. Am. J. Physiol. 1979. 237:R80–R88.
44. *Südhof T.C.* The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions. Nature. 1995. 375:645–653.
45. *Taltavull J.F., Chefea V.I., Shippenberg T.S., Kiyatkin E.A.* Severe brain hypothermia as a factor underlying behavioral immobility during cold-water forced swim. Brain Res. 2003. 975:244–247.
46. *Wehr T.A.* A brain-warming function for REM sleep. Neurosci. Biobehav. Rev. 1992. 16:379–397.