
ОБЗОРЫ,
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 612.821.6

МОЗГ И СОН: ОТ НЕЙРОНОВ – К МОЛЕКУЛАМ

© 2013 г. В. М. Ковальзон

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем экологии и эволюции
им. А.Н. Северцова Российской академии наук, Москва,
e-mail: kovalzon@sevin.ru

Поступила в редакцию 04.04.2012 г.

Принята в печать 19.10.2012 г.

Рассматриваются некоторые дискуссионные вопросы современной сомнологии – раздела нейронаук, охватывающего регуляцию цикла бодрствование – сон, циркадианные и диурнальные биоритмы и другие смежные проблемы. Насколько чередование периодов активности и покоя у простых моделей – плоского червя, плодовой мушки и рыбки-зебры – сходны с чередованием бодрствования и сна у теплокровных организмов – птиц и млекопитающих? Какая связь между молекулярно-биологическими и электрофизиологическими явлениями в цикле бодрствование – сон? Какова роль быстрого сна в раннем онтогенезе? Каковы биохимические особенности медленного и быстрого сна? Эти и другие проблемы затрагиваются в данном обзоре.

Ключевые слова: цикл бодрствование – сон, филогенез, онтогенез, нейрофизиология, биохимия, молекулярная биология.

Brain and Sleep: From Neurons – to the Molecules

V. M. Kovalzon

Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences, Moscow,
e-mail: kovalzon@sevin.ru

Disputable questions of modern somnology, the neuroscience branch involving wakefulness-sleep cycle regulation, circadian and diurnal rhythms and other related problems, are regarded. Among them are the questions of the extent of similarity of the alternation of active-rest periods in the nematode, fruit fly, zebrafish and other simple model organisms to the waking-sleeping rhythm in warm-blooded animals (birds and mammals); the relation between molecular-biological and electrophysiological events in sleep-wake cycle; the role of paradoxical (REM) sleep in early ontogeny; biochemical features of slow wave and paradoxical sleep.

Keywords: wakefulness-sleep cycle, phylogeny, ontogeny, neurophysiology, biochemistry, molecular biology.

DOI: 10.7868/S0044467713010073

Сомнология (наука о сне) – одна из наиболее бурно развивающихся областей нейронаук XXI века, имеющая исключительно важные фундаментальные и прикладные аспекты. Девизом сомнологии можно считать слова крупнейшего сомнолога второй половины XX века Мишеля Жуве (Франция): “Кто познает тайну сна – познает тайну мозга”. Смысл этого высказывания Жуве состоит в том, что механизмы, поддерживающие организм в состоянии бодрствования и соответственно “зеркальные” им механизмы сна, являются

“первичными” по отношению ко всем прочим системам, обеспечивающим “высшие” функции мозга. Действительно, эти функции – сенсорные и моторные, эмоции и мотивации, обучение и память, наконец, поведение, сознание и когнитивная деятельность человека – возможны только в том случае, если нормально работают механизмы восходящей активации коры большого мозга, т.е. бодрствования. При нарушении функционирования последних головной мозг человека погружается в состояние комы, и ни

поведение, ни сознание не могут быть реализованы [13, 40].

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

Меж тем опирающаяся на фундаментальную сомнологию *медицина сна* приобретает все большую социальную значимость. Доказано, что некачественный или недостаточный сон, нарушенный из-за сменной работы или каких-то других внешних причин, усиливает дневную сонливость и приводит к обширному спектру изменений всех нервных и нейроэндокринных функций, включая повышенный уровень гормонов стресса, когнитивные и обменные нарушения, снижение иммунитета, повышение риска онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Избыточная световая стимуляция и поведенческая активность человека в ночное время – самые обычные причины нарушений циркадианного и сонного ритма и его дальнейшей дестабилизации. Разобщение связи между местными осцилляторами в разных тканях или между центральным осциллятором – супрахиазмальным ядром (СХЯ) и остальным организмом – могут лежать в основе нарушений нейроэндокринных и поведенческих ритмов, что проявляется в виде нарушений сна. Очень серьезные расстройства циркадианного ритма и нарушения сна отмечаются как при психоневрологических, так и нейродегенеративных заболеваниях [63].

Краткое подведение некоторых итогов фундаментальной сомнологии, какими они представлялись в конце первого десятилетия XXI века, содержится в работах [3, 5–12], хотя бы отчасти заполняющих пробел в русскоязычной литературе. Однако ситуация в экспериментальном изучении сна изменяется настолько стремительно, что уже сейчас требуются уточнения и даже, порой, пересмотр ряда положений, еще несколько лет назад, казалось, не вызывающих сомнений. Многие нейрофизиологические и нейрохимические

факторы, которые сейчас воспринимаются как *причина* смены состояний в цикле бодрствование – сон, в действительности, возможно, являются ее *следствием*, а истинными причинами оказываются совсем иные процессы, нам пока не известные. Рассмотрение некоторых спорных вопросов и стало целью настоящей обзорно-теоретической статьи.

ДЕФИНИЦИИ И ЭВОЛЮЦИЯ СНА

Согласно предложенному нами еще 20 лет назад определению сон – это *“особое генетически детерминированное состояние организма человека и других теплокровных животных, характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий”* [4]. Такое определение, как нам казалось, позволяет отделить *собственно сон, сон “в узком смысле слова”*, циклически организованное чередование фаз медленного и быстрого сна, характерное для млекопитающих и птиц, от массы всевозможных *“сноподобных состояний”*, в частности от чередования периодов поведенческой активности и монотонного покоя, свойственного холоднокровным позвоночным и беспозвоночным. Казалось естественным, что периоды медленного* (медленно-волнового) сна млекопитающих, находящиеся *“внутри”* эволюционно гораздо более древних периодов поведенческого покоя и требующие для своей реализации высокого уровня развития таламо-кортикальной системы, управляются какими-то более новыми и более совершенными физиологическими и нейрохимическими механизмами.

Однако в конце 80-х – начале 90-х годов прошлого века были опубликованы результаты пионерских исследований Ирен Тоблер, Александра Борбели и их сотрудников в Цюрихском Университете [41]. Эти авторы убедительно показали, что, несмотря на монотонный характер, периодам покоя холод-

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

нокровных позвоночных и беспозвоночных животных в условиях температурного комфорта присущи некоторые биоритмические, гомеостатические, поведенческие и биохимические черты, которые ранее считались характерными лишь для медленного сна млекопитающих. К таковым относятся: 1) строгая периодичность; 2) способность отвечать «отдачей» на депривацию; 3) постепенное повышение порога поведенческой активации («пробуждения»); 4) принятие характерной позы; 5) адекватная реакция на введение фармакологических препаратов (так, барбитураты, бензодиазепины, аденозин удлиняют и углубляют периоды покоя, а кофеин, фенамин, модафинил подавляют их).

В дальнейшем эти данные были подтверждены разными авторами в сотнях работ, показавших, что понятия «бодрствования» и «медленного сна» в значительно большей степени применимы к периодам активности и покоя таких модельных организмов, как рыбка-зебра, плодовая мушка и даже плоский червь (!) — крошечная нематода *Caenorhabditis elegans*, чем это предполагалось ранее [5]. Это, с одной стороны, привело к терминологической путанице, когда понятия «бодрствование» и «сон» вновь, как в «до-электроэнцефалографическую эру», стали применяться по отношению к пойкилотермным организмам, но с другой — дало мощный толчок в изучении молекулярно-генетических и клеточных основ смены периодов активности и покоя, бодрствования и медленного сна. В результате уже создан ряд новых и интересных экспериментальных моделей, в частности инсомнический фенотип у рыбки-зебры с избыточной экспрессией гена пре-проорексина (пре-прогипокретина). Еще более удивителен «короткоспящий» мутант дрозофилы, у которого отсутствует ген K^+ -шейкерного канала. Подобные мутанты млекопитающих (мышей) обладают повышенным фоновым уровнем возбудимости мембраны корковых нейронов, менее «склонных» к гиперполяризации (по сравнению с контрольными животными *wild type*), и, вследствие этого, демонстрируют более высокий суточный процент бодрствования и более низкий — сна (медленного и быстрого в совокупности). Но удивительно, что аналогичный эффект (снижение суточного процента покоя) наблюдается при этом и у мушки, обладающей совершенно иной, гораздо более примитивной организацией нервной системы! Интересно отметить, что калий-

шейкерный мутант имеет и продолжительность жизни на 30% меньше, чем у нормальной мухи [3, 5].

Все эти факты, а также ряд других, которые будут рассмотрены ниже, подталкивают к предположению о том, что локализованные в эволюционно новых образованиях — промежуточном и переднем мозге — нейронные механизмы медленного сна и циркадианной ритмики опираются на гораздо более древние молекулярно-биологические процессы. Быть может, эти процессы связаны с постепенным накоплением в ходе бодрствования в цитоплазме определенных нейронных систем неких ключевых белков, затормаживающих собственный синтез и, наоборот, запускающих экспрессию каких-то других белков, «белков покоя», способствующих деградации и утилизации первых? Подобная «молекулярная машина» работает в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса, управляя циркадианными и диурнальными ритмами [5].

Что же касается быстрого (парадоксального) сна, то его можно феноменологически определить как особое состояние организма теплокровных животных, периодически возникающее во время сна (у взрослого человека — каждые 1.5 ч) и характеризующееся чрезвычайно высокой активностью мозга, полным подавлением мышечного тонуса (прерываемым эпизодическими фазическими подергиваниями) и нерегулярностью ритма сердечных сокращений и дыхания. Именно в этом состоянии сняты эмоционально насыщенные сновидения. Его эволюционное происхождение, функциональное назначение и молекулярные механизмы остаются загадочными, несмотря на более чем полувековую историю весьма интенсивного изучения [52, 53].

По совокупности морфологических и функциональных показателей эта фаза сна явно архаична. Достаточно напомнить, что быстрый сон запускается из наиболее древних, каудально расположенных структур — ромбовидного и продолговатого мозга. Классические опыты М. Жуве и его сотрудников [20] на препарате *cerveaux isolé* с удалением всего мозга выше уровня перерезки, за исключением гипоталамо-гипофизарного «островка», показали, что для периодического возникновения основных признаков этого состояния сохранности более высоко лежащих отделов мозга не требуется. Быстрый сон, как известно, доминирует в раннем он-

тогенезе. Мощнейшая эндогенная активация всего мозга, происходящая в быстром сне, играет, видимо, принципиально важную роль в формировании нервной системы в этот период жизни. В современной нейрофизиологии и биологии развития хорошо известно, что обильный приток сенсорной информации критически необходим в определенные периоды раннего созревания для обеспечения нормального роста и формирования нервной ткани. Однако такая потребность вряд ли может быть реализована в ситуации, в которой пребывает плод во внутриутробный и ранний постнатальный периоды жизни, когда *экстероцептивная* стимуляция почти полностью отсутствует или весьма ограничена. В этих условиях *эндогенная* стимуляция сенсорики, в частности зрительной системы, играет уникальную, незаменимую роль, обеспечивая стимуляционно-зависимое развитие центральной нервной системы. Такая стимуляция и происходит во время быстрого (активированного) сна, который занимает большую часть времени суток в период внутриутробного развития, а также (у тех млекопитающих, которые рождаются незрелыми, включая человека) и в ранний постнатальный период [42].

Для проверки гипотезы Г. Роффворга о роли быстрого сна в формировании центральной нервной системы, впервые выдвинутой еще в 1966 году [43], в разных лабораториях мира были проведены многочисленные опыты по депривации быстрого сна в ранний постнатальный период у лабораторных животных. Депривацию вызывали как инструментальными, так и фармакологическими воздействиями, иногда в сочетании с монокулярной зрительной депривацией в состоянии бодрствования [23, 24, 49–51]. Хотя каждая из этих работ *в отдельности* может быть подвергнута (и подвергалась) довольно серьезной критике, *все вместе* они, несомненно, свидетельствуют в пользу приведенной выше гипотезы.

Какова же, однако, роль быстрого сна у *взрослых* животных, после того, как митотические деления нейронов головного мозга прекращаются? В этом состоянии исчезает терморегуляция, организм на время становится пойкилотермным. Чрезвычайно высокая представленность быстрого сна у самых древних из ныне живущих млекопитающих — яйцекладущего утконоса и сумчатого опоссума. Казалось бы, быстрый сон должен быть главным или даже единственным видом сна у

холоднокровных позвоночных и беспозвоночных. Однако никаких периодических эпизодов активации во время монотонного состояния покоя у этих животных (включая самых высокоорганизованных рептилий — крокодилов [41] и самых “разумных” беспозвоночных — осьминогов [15]) не обнаружено.

Для разрешения этого противоречия мы в свое время предложили гипотезу, согласно которой быстрый сон представляет собой как бы “археободрствование”, результат эволюционной трансформации примитивного бодрствования (или части такого бодрствования) холоднокровных [6–8, 30]. К сходным выводам пришли недавно и другие авторы [41]. Такая гипотеза дает ключ (по крайней мере логический) к разрешению указанного выше парадокса: почему это эволюционно древнее состояние не удается обнаружить у эволюционно древних видов животных?

БИОХИМИЯ МОЗГА И СОН

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

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

Исключительным своеобразием отличается биохимическая среда головного мозга в состоянии быстрого сна. Высокий уровень ацетилхолина и глутамата сочетается с полным отсутствием орексина (гипокретина) и мозговых аминов — норадреналина, серотонина и гистамина, за исключением дофамина (ДА), концентрация которого может даже превышать таковую при бодрствовании. Появляется новый

Упрощенная схема выделения основных медиаторов головного мозга в цикле бодрствование – сон
 A simplified schema of secretion of basic cerebral mediators during wakefulness-sleep cycle

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

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

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

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

медиатор – пептид “меланин-концентрирующий гормон” (МКГ), опосредующий гипоталамо-понтинный уровень регуляции быстрого сна. Выделение ГАМК в целом значительно снижается, но сохраняется высоким в местах скопления орексинергических (срединный гипоталамус, *Orex/MH*), гистаминергических (туберомамиллярные ядра заднего гипоталамуса, *Hist/TM*), серотонинергических (дорзальные ядра шва, *5-HT/DR*) и норадренергических (синее пятно, *NA/LC*) нейронов. В этих системах ГАМКергические нейроны играют роль “замка”, препятствующего деполяризации этих клеток в течение всего периода быстрого сна [33]. Столь радикальная смена биохимической среды головного мозга в цикле бодрствование – сон, естественно, сочетается с глобальными изменениями в работе большинства нейронных систем, детально изложенными в ряде обзоров [5, 6, 35], и соответственно фундаментальными психическими изменениями у человека.

Особо нужно сказать о роли дофаминовой системы мозга в нормальной регуляции бодрствования и сна, которая долгие десятилетия оставалась загадочной [38]. Ранние исследования не выявили заметных изменений активности дофаминергических нейронов нигро-стриатной системы (локализованных в компактной части черного вещества, обозна-

чаемой *SNr* или *SNpc*, и прилежащей области вентральной покрышки, *VTA*, рис. 1) в цикле сон – бодрствование у крыс и кошек [36, 55, 59, 60].

Поэтому считалось, что в отличие от прочих мозговых аминергических систем эти клетки не участвуют в регуляции бодрствования и сна. В дальнейшем, однако, было обнаружено, что концентрация внеклеточного дофамина в местах проекции нигро-стриатных нейронов колеблется в цикле бодрствования – сна, снижаясь в медленном сне по сравнению с бодрствованием и вновь повышаясь – в быстром [32]. Оставалось непонятным, за счет чего же изменяется выброс дофамина в стриатуме, если частота импульсации нейронов, его синтезирующих, не меняется? Однако более тщательное изучение характеристик дофаминергических нейронов вентральной покрышки среднего мозга выявило существенные различия в рисунке (паттерне) разрядов в быстром сне по сравнению со спокойным бодрствованием и медленным сном [18].

Как видно из рис. 2, дофаминергические нейроны вентральной покрышки переключаются от нерегулярных разрядов с редкими дуплетами при спокойном бодрствовании и медленном сне, переходя в “пачечный” режим разрядов при быстром сне (*A, B*) и при эмоционально-мотивационном поведении с положительным подкреплением – потребле-

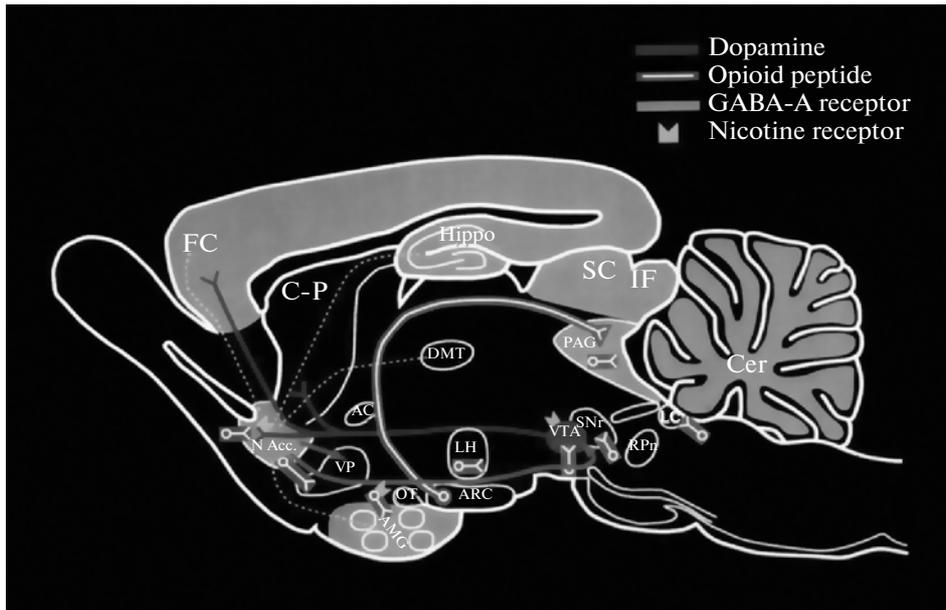


Рис. 1. Дофаминергическая система вентральной покрышки и ее проекции на парасагитальном срезе головного мозга крысы (SNr=SNpc). Dopamine – дофамин. Opioid peptide – опиоидный пептид. GABA-A receptor – рецептор ГАМК-А. Nicotine receptor – никотиновый рецептор. Автор рисунка: Dr. Timothy Roehrs, 2007.

Fig. 1. Dopaminergic system of ventral tegmentum and its projections on a parasagittal section of the rat brain (SNr=SNpc). A figure by Dr. Timothy Roehrs, 2007.

нии крысой вкусной пищи (Б, Г), причем каждая пачка состоит из нескольких спайков с прогрессивно снижающейся амплитудой. При этом фазическая активация ЭМГ при бодрствовании не влияет на импульсацию. Также видно, что представленность пачек нарастает во время быстрого сна и еды у *всей популяции* дофаминергических нейронов. Между нейронной активностью при бодрствовании и при медленном сне достоверных различий не выявляется. Именно такие всплески активности нейронов сопровождаются массивным выбросом ДА в синаптические щели и межклеточное пространство [62].

Какова же роль повышенного уровня дофамина при быстром сне? Обобщая свои наблюдения за больными с различными неврологическими нарушениями, британский нейропсихолог Марк Солмс писал о том, что у многих больных с поражениями ствола объективно регистрируемое подавление быстрого сна *не сопровождается* исчезновением субъективно переживаемых сновидений [54]. Наоборот, полное выпадение отчетов о сновидениях отмечается у тех больных, у которых поражения находятся в области, казалось бы, никакого отношения к регуляции быстрого сна не

имеющей, – вентромезиального лобного белого вещества [54]. Однако именно в этой области проходит проекционный дофаминергический путь от VTA/SNpc к расположенным напротив перегородки ядрам вентрального стриатума (N. Acc.) и далее – к лобной коре (FC, рис. 1). Эта же область оказывается разрушенной при фронтальной лейкотомии, после которой у больных исчезают галлюцинации, бред, а заодно и сновидения.

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

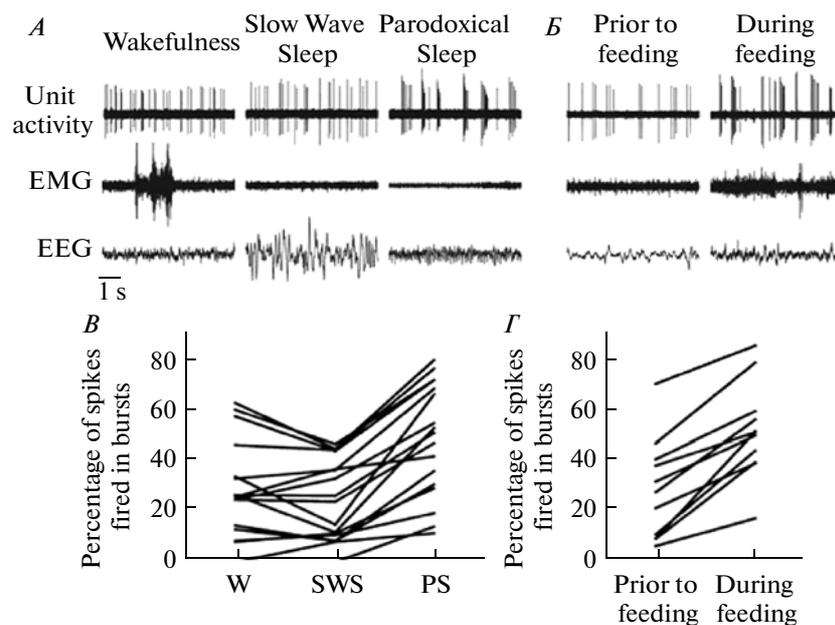


Рис. 2. Разряды дофаминергических нейронов вентральной покрывки в цикле бодрствование – сон. Вверху: разряды одиночных нейронов (unit activity), одного – в цикле бодрствование – сон (wakefulness, W – бодрствование; slow wave sleep, SWS – медленноволновый, или медленный сон; paradoxical sleep, PS – парадоксальный, или быстрый сон), а другого – до (prior to feeding) и во время (during feeding) поедания вкусной пищи. EMG – электромиограмма (ЭМГ); EEG – электроэнцефалограмма (ЭЭГ). W – характеризуется выраженной активностью на ЭМГ и низкоамплитудной, десинхронизированной ЭЭГ; SWS – пониженной активностью на ЭМГ и высовольтными медленными волнами на ЭЭГ; PS – исчезновением мышечного тонуса на ЭМГ и выраженным тета-ритмом на ЭЭГ. Внизу: представленность пачечной активности в процентах от всех зарегистрированных спайков (percentage of spikes fired in bursts) у 17 нейронов, зарегистрированных в цикле бодрствование – сон, и 11 нейронов, записанных до и во время поедания вкусной пищи. Отметка времени – 1 с. Источник [16]. С разрешения издательства “Nature Publishing Group”.

Fig. 2. Activity of dopaminergic neurons of ventral tegmentum during sleep-wakefulness cycle. Dopamine neurons switch to a bursting mode during PS and palatable food consumption. *A, B* – shows examples of spike firing pattern (top traces) of two dopamine neurons, one (*A*) recorded during the three vigilance states and the other (*B*) recorded before and during palatable food consumption. Sleep wake cycle was monitored by EMG (middle traces) and electroencephalographic (EEG; bottom traces) recordings. Wakefulness (W) is characterized by low amplitude, desynchronized EEG and sustained EMG activity, SWS by high-voltage slow oscillations in the EEG associated with weak EMG activity, and PS is characterized by pronounced theta rhythm and a complete loss of muscle tone. Dopamine neurons firing switched from irregular spiking with few doublets during wakefulness and SWS to a pronounced bursting pattern with many spikes of decreasing amplitude during PS and feeding. Note the lack of modification of firing during the phasic EMG activation during wakefulness. *B, Г* – represent the bursting activity (expressed as percentage of spikes fired in bursts) of 17 neurons recorded across all the three vigilance states (*B*) and 11 neurons recorded before and during the consumption of palatable food (*Г*). Note that bursting increased during PS and feeding across the entire population of dopamine neurons. No statistical difference was observed between W and SWS. The source [16]. With the permission from the “Nature Publishing Group”.

больных, резко активизирует переживание ими сновидений [31].

Таким образом, согласно точке зрения М. Солмса, быстрый сон и сновидения – явления связанные, в норме протекающие одновременно, но отнюдь не тождественные. Это коренным образом расходится с классической гипотезой М. Жуве, разработанной

еще в 1960-е годы и представленной им не только в научной и научно-популярной, но и в художественной литературе [1, 2]. Если быстрый сон связан с активацией ромбэнцефалических и гипоталамических структур, использующих в качестве нейротрансмиттеров глутамат, ацетилхолин, ГАМК и МКГ, то материальная основа возникновения и переживания сновидений, по Солмсу, состоит в

активации ДА-структур среднего и переднего мозга.

Как при переходе от медленного сна к быстрому, так и при пробуждении электрографическая активация коры мозга проявляется в подавлении всех медленных ритмов на ЭЭГ, усилении мощности ритмов бета-диапазона (15–30 Гц) и синхронизации высокочастотных ритмов гамма-диапазона (30–60 Гц). Однако в отличие от быстрого сна при пробуждении повышается мышечный тонус, возникает симпатотония. Психологически возникает состояние alertности – готовности организма к действию. Имеются данные, хотя и весьма противоречивые и неполные, о некоторой специфике “вклада” каждой из активирующих систем в поддержание бодрствования. Так, холинергическая и глутаматергическая системы в наибольшей степени связаны с электрографическими и поведенческими проявлениями пробуждения; норадренергическая – с изменениями мышечного тонуса и позными реакциями; серотонинергическая – с состоянием перехода от бодрствования ко сну; гистаминергическая – с общим управлением поведением и памятью; дофаминергическая – с сильными эмоциями и стрессом и т.д. Таким образом, сложность и даже кажущаяся избыточность организации активирующих систем мозга, с одной стороны, вероятно, является неким фактором надежности, а с другой – отражает всю ту сложность поведенческих задач, которые решает мозг млекопитающих во время бодрствования. Причем две эти функции являются взаимоисключающими: меньшая специализация каждой из активирующих систем создает основу для их взаимозаменяемости. Наоборот, высокая специализация каждой активирующей системы делает ткань головного мозга менее устойчивой к возможным повреждениям. Это положение получило подтверждение в недавних экспериментах, излагаемых далее.

Как уже указывалось выше, в высокоорганизованном мозге приматов, способном в принципе решать весьма сложные (а у человека – неограниченно сложные) поведенческие и когнитивные задачи, взаимозаменяемость активирующих систем мозга слабо выражена. Однако у лиссэнцефалических (имеющих гладкую кору головного мозга) лабораторных грызунов, используемых для моделирования нормальных и патологических процессов, происходящих в центральной нервной системе человека, существует, как было обнаружено

в последние годы, весьма высокая устойчивость к “выпадению” части активирующих воздействий. Так, недавно были опубликованы результаты работ группы Л. Деличи [16] по “управлению” нейронами NA/LC с помощью новейшего “оптогенетического” метода. Были обнаружены очень умеренные эффекты (некоторое снижение представленности бодрствования и увеличение – медленного сна в темный период суток) обратимого избирательного торможения этих нейронов в течение 1 ч у свободноподвижных мышей.

Прияттам Широмани, Дмитрий Геращенко и их сотрудники, работая с крупными и сильными крысами линии Спрэг-Доули (возрастом до 6 мес. и массой до 620 г), показали, что локальные внутримозговые инъекции этим животным специфических сапорин-содержащих нейротоксинов, позволяющие “прицельно” разрушать химически специфичные нейронные тела, *не приводят* к значительным нарушениям цикла бодрствование – сон. Производимые ими разрушения поражали до 90% NA/LC и Ach/BF нейронов и до 75% Hist/ТМ нейронов, почти не затрагивая, насколько можно судить по представленным авторами результатам морфологического контроля, окружающих клеток. При этом оказалось, что одновременное разрушение одной, двух и даже трех (!) систем у одних и тех же животных приводит через 20 дней лишь к минимальным изменениям цикла сон – бодрствование, главным из которых является двукратное снижение представленности быстрого сна в светлое время суток [14].

Столь слабый эффект необратимого субтотального разрушения сразу трех “ключевых” активирующих систем, чья роль в поддержании бодрствования, казалось бы, неопровержимо доказана многочисленными нейроанатомическими, нейрофизиологическими, нейрофармакологическими, нейрохимическими, нейрогенетическими и клинико-неврологическими данными [7, 8, 17, 19–22, 25–29, 34, 35, 44, 48, 56], заставляет с большей осторожностью отнестись к приведенной выше схеме восходящих активирующих потоков [47]. Быть может, некоторые нейронные системы, активация которых воспринимается нами сегодня как *причина* тонической деполяризации коры, на самом деле является ее *следствием*, а истинной причиной является активация каких-то других, еще неизвестных систем?

Сходным образом даже обширные разрушения в области ГАМК/галаанинергического “центра сна” VLPO/MnPO (вентролатеральной/срединной преоптической области) у крыс не приводят к полному исчезновению медленного (и/или быстрого) сна, а лишь к двукратному снижению его представленности и трехкратному снижению дельта-индекса ЭЭГ. Такие животные могут *переходить* из состояния бодрствования в медленный сон, но не могут его *поддерживать*. По-видимому, тормозная система VLPO/MnPO нужна главным образом для того, чтобы удерживать “центры бодрствования” в “выключенном” состоянии. Какие системы ответственны за сам процесс засыпания — остается неизвестным; возможно, что ведущую роль в этом процессе играет серотонинергическая система дорзальных ядер шва [45, 57]. Недавние исследования выявили высокую анатомическую, нейрхимическую и функциональную гетерогенность нейронов дорзальных ядер шва мыши [46]. Большинство нейронов этой области (52%) является действительно серотонинергическими (5-HT/DR) и почти все из них (48%) активны лишь при бодрствовании, однако значительная часть (25% всех клеток) — активны только во сне, причем, судя по форме спайка, 19% из них — ГАМКергические, а 6% — серотонинергические.

В свое время было показано, что серотонин способен непосредственно тормозить таламо-кортикальные нейроны и активировать всю ГАМКергическую тормозную систему переднего и межзачаточного мозга: ретикулярное таламическое ядро и интернейроны таламуса и коры, вызывая синхронизацию медленных ритмов на ЭЭГ. Кроме того, было показано прямое торможение серотонином активирующих систем: холинергических нейронов покрышки моста и базальных ядер переднего мозга, а также орексинергических нейронов Orex/MH. Похоже, что именно упомянутая выше небольшая группа активных во сне нейронов 5-HT/DR, локализованных в периферической части, в “крыльях” этой области, ответственна за важнейшее событие в цикле бодрствования — сон: снятие облегчения (*disfacilitation*) с систем восходящей активации коры мозга (т.е. ослабление деполяризующего притока), с которого начинается процесс засыпания [58], и лишь во вторую очередь к этому процессу подключается система активного торможения — ГАМК/галаанинергические нейроны

VLPO/MnPO и интернейроны коры [46]. Таким образом, новейшие данные указывают на двойственную роль серотонина в головном мозге. Благодаря разнообразию клеток, синтезирующих этот медиатор, чрезвычайно высокому “древовидному” ветвлению их аксонов (до миллиона окончаний одного аксона!) и огромному количеству различных видов рецепторов (не менее 15 типов и подтипов [37]), серотонин, по-видимому, играет важнейшую роль и в регуляции бодрствования, и в запуске медленного сна.

Таламо-кортикальная система в головном мозге млекопитающих устроена так, что при запуске медленного сна, когда ослабляется и прекращается активирующий приток, она спонтанно переходит в состояние своеобразной “функциональной изоляции”, блокируя сигналы, поступающие от органов чувств, и ничего не подавая на выход. При этом происходит циркуляция импульсов по множеству трехнейронных цепочек: таламо-кортикальные нейроны — корково-таламические нейроны — ретикулярные таламические нейроны. Прямая регистрация одиночной активности нейронов мозга в экспериментах на лабораторных животных показала, что если в состоянии бодрствования (тонической деполяризации) характер разрядов корковых клеток высокоиндивидуализирован, то по мере углубления сна и нарастания синхронизированной активности на ЭЭГ (сигма- и дельта-ритмы, К-комплексы) он коренным образом изменяется: доминируют все более мощные тормозные постсинаптические потенциалы (ТПСП), перемежающиеся периодами экзальтации — высокочастотных вспышек нейронных разрядов; такой рисунок нейронной активности называется “пачка-пауза”. Активность нейронов становится менее индивидуализированной, более “хоровой”; в целом условия для переработки информации в мозге, причем не только той, что поступает от органов чувств, но и той, что хранится в памяти, резко ухудшаются. Однако средняя частота импульсации корковых и таламических нейронов не снижается, а у ГАМКергических нейронов в состоянии глубокого медленного сна она даже значительно повышается [61]. Что касается нейронов активирующих систем, то их разряды прогрессивно урежаются. Эти нейрофизиологические феномены хорошо коррелируют с известными данными о постепенном торможении психиче-

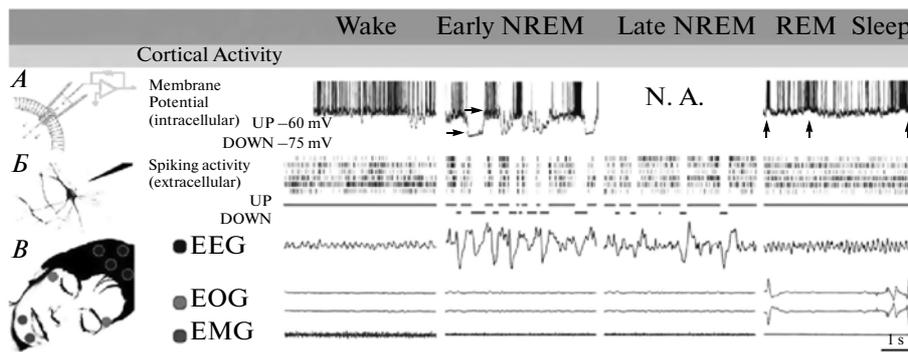


Рис. 3. Нейрофизиология состояний бодрствования и сна. Wake – бодрствование, Early NREM – начальные периоды медленного сна, Late NREM – поздние периоды медленного сна, REM Sleep – быстрый сон, Cortical Activity – корковая активность, Membrane Potential (intracellular) – мембранный потенциал (внутриклеточные исследования), Spiking activity (extracellular) – спайковая активность (внеклеточные исследования), EEG – электроэнцефалограмма, EOG – электроокулограмма, EMG – электромиограмма. Прочие пояснения – в тексте. Источник: [35]. С разрешения издательства “Эльзевир”.

Fig. 3. Neurophysiology of the wakefulness and sleep states. A comparison of cortical activity (A–B) in wake, early NREM (when sleep pressure is high and dream reports are rare), late NREM (when sleep pressure dissipates, and dream reports are more frequent), and REM sleep (when dreams are most common). A – Intracellular studies. B – Extracellular studies. B – Polysomnography. The source [35]. With the permission from “Elsevier”.

ской активности по мере углубления медленного сна у человека.

На рис. 3 показано сравнение корковой активности: при бодрствовании; начальных периодах медленного сна, когда его “давление” велико, а отчеты о сновидениях у испытуемых редки; поздних периодах медленного сна, когда его “давление” спадает, а отчеты о сновидениях появляются чаще; быстром сне, когда отмечается наибольшее число отчетов о сновидениях. Как видно из результатов внутриклеточных исследований (рис. 3, A), мембранный потенциал корковых нейронов при бодрствовании и быстром сне деполяризован и колеблется на уровне -63 и -61 мВ соответственно. В быстром сне всякий раз, как появляются фазические явления, такие как быстрые движения глаз и понто-геникуло-окципитальные острые волны в зрительной системе (моменты их появления отмечены вертикальными стрелками, сами явления не показаны), нейроны увеличивают частоту разрядов до уровня, превышающего таковой в состоянии бодрствования. В начальных периодах медленного сна каждый нейрон поочередно пребывает в одном из двух различных состояний, названных авторами “Up” и “Down” [35], продолжающихся от нескольких десятков до нескольких сотен миллисекунд: активации (UP, горизонтальная стрелка), связанной с

деполяризацией и частыми разрядами, и торможения (DOWN, горизонтальная стрелка), когда мембранный потенциал гиперполяризован на уровне -75 мВ, а разряды исчезают. Как ведут себя нейроны в поздних периодах медленного сна – неизвестно, внутриклеточные исследования такого рода не проводились. Внеклеточные исследования (рис. 3, B) показали, что спайковая активность одиночных нейронов при быстром сне достигает уровня активного бодрствования. И при бодрствовании, и при быстром сне нейроны демонстрируют тоническую нерегулярную асинхронную активность, которую можно рассматривать как состояние непрерывной активации (UP, горизонтальные прямые). В начальные периоды медленного сна эпизоды активации кратковременны и возникают синхронно в каждой нейронной популяции; они часто прерываются длительными периодами торможения (DOWN, горизонтальные прямые). В поздние периоды медленного сна периоды активации становятся длиннее и менее синхронизированы. Полисомнографическая регистрация (рис. 3, B) показывает, что бодрствование характеризуется низкоамплитудной высокочастотной активностью ЭЭГ (>7 Гц), редкими саккадическими движениями глаз, высоким мышечным тонусом. В начальные периоды медленного сна на ЭЭГ

преобладают высокоамплитудные медленные волны (<4 Гц). Нейронные состояния активации и торможения соответствуют позитивным и негативным фронтам на электрокортикограмме соответственно. Движения глаз отсутствуют, мышечный тонус снижен. В поздние периоды медленного сна дельта-волны урежаются, зато веретена (связанные с активацией и позитивными отклонениями на электрокортикограмме) учащаются. Так же как и в начальные периоды медленного сна, движения глаз отсутствуют, а мышечный тонус низок. В состоянии быстрого сна у лабораторных животных преобладает тета-активность (4–7 Гц), возникают быстрые движения глаз и исчезает мышечный тонус [39].

Наибольший интерес представляет описанная выше резкая смена предельной гиперполяризации (до –75 и даже порой –90 мВ) и предельной деполяризации (–61 мВ) в ритме дельта-волн в период медленного сна, создающая впечатление своего рода электрической “прокачки”, “продувки”, “прочистки” мириадом ионных каналцев во время медленного сна. Эта внутриклеточная регистрация активности нейронов коры мозга у ненаркотизированной кошки в естественном цикле бодрствования – сна была проведена в свое время И. Тимофеевым в лаборатории М. Стериаде [58]. Результаты его исследования дают основание для предположения о том, что в состоянии медленного сна происходит восстановление мозгового электролитного гомеостаза, нарушенного в ходе многочасового предшествующего бодрствования. С этой точки зрения бодрствование и медленный сон – как бы “две стороны одной медали”. Эпизоды тонической деполяризации и биоэлектрической “прокачки” должны периодически сменять друг друга для сохранения постоянства внутренней среды головного мозга и обеспечения нормального функционирования таламо-кортикальной системы – субстрата высших психических функций человека.

Регуляция цикла бодрствование – сон подчиняется гомеостатическим принципам [5] и управляется множественными нейрохимическими и молекулярно-биологическими каскадами, в которых кроме рассмотренных выше нейромодуляторных систем, включающих низкомолекулярные нейротрансмиттеры и нейропептиды, принимают участие и другие факторы. Среди них: простагландин D₂; вещества, участвующие в энергетическом обмене мозга (аденозин) и терморегуляции (ин-

терлейкин-1β); регулирующие белковый синтез в мозге (соматолиберин); предохраняющие ткань мозга от окислительного или глутаматергического стресса (оксид азота и трипептид глутатион в окисленной и восстановленной формах). Все они воздействуют непосредственно на “центр сна” в преоптической области переднего гипоталамуса или прилежащие скопления нервных клеток в базальной области переднего мозга. Все они имеют очень короткий период полужизни в синаптической щели и межклеточной жидкости – не более нескольких секунд. Как же все эти каскады могут управлять столь медленными процессами, как смена периодов бодрствования, медленного и быстрого сна? Либо все эти вещества должны сами постоянно выделяться, либо воздействовать на генную экспрессию, управляя непрерывным током веществ, исходящих из ядерного хроматина [35]. Эти механизмы и являются сейчас предметом наиболее интенсивного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в различных разделах фундаментальной сомнологии постепенно накапливаются важные экспериментальные противоречия. Таковыми, в частности, являются следующие: 1) противоречие между сложными нейрофизиологическими проявлениями фазы медленного сна, требующими высокой организации центральной нервной системы, характерной для птиц и млекопитающих, и сходством с некоторыми биоритмическими, гомеостатическими, поведенческими и биохимическими чертами фазы покоя примитивных беспозвоночных модельных организмов; 2) противоречие между “скачкообразным” появлением фазы быстрого сна в эволюции гомеотермных позвоночных и примитивными характеристиками этого состояния, указывающими на его эволюционную древность; 3) противоречие между экспериментальными и клиническими данными, указывающими, с одной стороны, на жесткую “привязку” эмоционально-насыщенных сновидений к периодам быстрого сна и, с другой – свидетельствующими в пользу точки зрения о том, что сновидения и быстрый сон управляются совершенно различными церебральными механизмами; 4) противоречие между многочисленными экспериментальными и клиническими данными, указывающими на фундаментальную

важность сохранности всех многочисленных активирующих систем головного мозга для поддержания нормального поведения млекопитающих, и незначительностью нарушений цикла бодрствование – сон, возникающих при экспериментальном разрушении этих систем; 5) противоречие между коротким периодом полужизни эндогенных веществ, участвующих в регуляции цикла бодрствование – сон, и медленным характером смены состояний в этом цикле. Эти и другие противоречия, возможно, в ближайшие годы приведут к созданию новых теоретических моделей организации цикла бодрствование – сон.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жуве М. Замок снов. Фрязино: Век 2, 2006. 320 с.
2. Жуве М. Похититель снов. М.: Время, 2008. 315 с.
3. Ковальзон В.М. Генетика сна. Рос. физиол. журн. 2011. 97(4): 412–421.
4. Ковальзон В.М. О функциях сна. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1993. 29(5–6): 627–634.
5. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование – сон. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2011. 240 с.
6. Ковальзон В.М. Центральные механизмы регуляции цикла бодрствование – сон. Физиология человека. 2011. 37(4): 124–134.
7. Левин Я.И. Нейрофизиологические, нейрохимические, вегетативные и хронобиологические основы медицины сна. Рос. физиол. журн. 2011. 97(4): 388–402.
8. Оганесян Г.А., Романова И.В., Аристакесян Е.А., Ватаев С.И. Эволюция цикла бодрствование – сон и телэнцефало-диэнцефальное взаимодействие у позвоночных. Рос. физиол. журн. 2011. 97(4): 337–350.
9. Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В. Термофизиология парадоксального сна. Рос. физиол. журн. 2011. 97(4): 351–373.
10. Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Сон и контроль висцеральных функций. Рос. физиол. журн. 2011. 97(4): 374–387.
11. Полуэктов М.Г. Изменение дыхания во сне в норме и при неврологических поражениях различных уровней регуляции дыхательной системы. Рос. физиол. журн. 2011. 97(4): 403–411.
12. Стрыгин К.Н. Сон и стресс. Рос. физиол. журн. 2011. 97(4): 422–432.
13. Bassetti C.L. Sleep and stroke. Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th ed. Eds Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. St. Louis, Missouri, U.S.A.: Elsevier/Saunders. 2011: 993–1015.
14. Blanco-Centurion C., Gerashchenko D., Shiromani P.J. Effects of saporin-induced lesions of three arousal populations on daily levels of sleep and wake. J. Neurosci. 2007. 27(51): 14041–14048.
15. Brown E.R., Piscopo S., De Stefano R., Giuditta A. Brain and behavioural evidence for rest-activity cycles in *Octopus vulgaris*. Behav. Brain Res. 2006. 172: 355–359.
16. Carter M.E., Yizhar O., Chikahisa S., Nguyen H., Adamantidis A., Nishino S., Deisseroth K., de Lecea L. Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. Nat. Neurosci. 2010. 13(12): 1526–1533.
17. Colrain I.M. Sleep and the brain. Neuropsychol. Rev. 2011. 21: 1–4.
18. Dahan L., Astier B., Vautrelle N., Urbain N.I, Kocsis B., Chouvet G. Prominent burst firing of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area during paradoxical sleep. Neuropsychopharmacology. 2007. 32: 1232–1241.
19. Datta S. Cellular and chemical neuroscience of mammalian sleep. Sleep Med. 2010. 11: 431–440.
20. Datta S., MacLean R.R. Neurobiological mechanisms for the regulation of mammalian sleep-wake behavior: Reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence. Neurosci. Biobehav. Rev. 2007. 31: 775–824.
21. España R.A., Scammell T.E. Sleep neurobiology for the clinician. Sleep. 2004. 27(4): 811–820.
22. Fort P., Bassetti C.L., Luppi P.-H. Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms. Eur. J. Neurosci. 2009. 29: 1741–1753.
23. Frank M.G., Jha S.K., Coleman T. Blockade of postsynaptic activity inhibits developmental plasticity in visual cortex. Neuroreport. 2006. 17: 1459–1463.
24. Frank M.G., Issa N.P., Stryker M.P. Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex. Neuron. 2001. 30: 275–287.
25. Jones B.E. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. Prog. Brain Res. 2004. 145: 157–169.
26. Jones B.E. Arousal systems. Front. Biosci. 2003. 8 (Suppl.): S438–S451.
27. Jones B.E. Basic mechanisms of sleep-wake states. Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. Eds Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. Amsterdam: Elsevier. 2005: 136–153.
28. Jones B.E. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. Trends Pharmacol. Sci. 2005. 26(11): 578–586.
29. Jones B.E. Modulation of cortical activation and behavioral arousal by cholinergic and orexinergic systems. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008. 1129: 26–34.
30. Kovalzon V.M. Origin of sleep. Neurobiol. Sleep-Wakefulness Cycle. 2002. 2(1): 33–36.
31. Lena I., Deschaux O., Muffat S., Parrot S., Sauvinet V., Suaud-Chagny M.-F., Renaud B., Gottesmann C. Dreaming and schizophrenia have the same neurochemical background. J. Sleep Res. 2004. 13 (Suppl. 1): 141.
32. Lena I., Parrot S., Deschaux O., Muffat-Joly S., Sauvinet V., Renaud B., Suaud-Chagny M.-F., Gottesmann C. Variations in extracellular levels of dopamine, noradrenaline, glutamate, and aspartate across

- the sleep–wake cycle in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of freely moving rats // *J. Neurosci. Res.* 2005. 81: 891–899.
33. *Luppi P.-H., Clément O., Sapin E., Gervasoni D., Peyron C., Léger L., Salvert D., Fort P.* The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep Med. Rev.* 2011. 15(3): 153–163.
 34. *McCarley R.W.* Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Medicine.* 2007. 8: 302–330.
 35. *McGinty D., Szymusiak R.* Neural Control of Sleep in Mammals. Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th edition / Eds Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. St. Louis, Missouri, U.S.A.: Elsevier. 2011: 76–91.
 36. *Miller J.D., Farber J., Gatz P., Roffwarg H., German D.C.* Activity of mesencephalic dopamine and non-dopamine neurons across stages of sleep and waking in the rat. *Brain Res.* 1983. 273: 133–141.
 37. *Monti J.M.* The structure of the dorsal raphe nucleus and its relevance to the regulation of sleep and wakefulness. *Sleep Med. Rev.* 2010. 14: 307–317.
 38. *Monti J.M., Monti D.* The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. *Sleep Med. Rev.* 2007. 11: 113–133.
 39. *Nir Y., Tononi G.* Dreaming and the brain: from phenomenology to neurophysiology. *Trends Cogn. Sci.* 2010. 14(2): 88–100.
 40. *Noirhomme Q., Laureys S., Boly M.* Sleep vs coma. *Front. Neurosci.* 2009. 3(3): 406.
 41. *Rial R.V., Akaârir M., Gamundí A., Nicolau C., Garrau C., Aparicio S., Tejeda S., Gené L., González J., De Vera L.M., Coenen A.M.L., Barceló P., Esteban S.* Evolution of wakefulness, sleep and hibernation: From reptiles to mammals. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010. 34: 1144–1160.
 42. *Roffwarg H.R.* Participation of REM sleep in the development of the brain: starting hypothesis, unfolding data, current perspective. *SRS Bull.* 2009. 15(2): 6. <http://www.sleepresearchsociety.org/pdfs/Bulletin/srs_autumn_2009.pdf>
 43. *Roffwarg H.P., Muzio J.N., Dement W.C.* Ontogenetic development of the human sleep–dream cycle. *Science.* 1966. 152 (3722): 604–619.
 44. *Rosenwasser A.M.* Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. *Brain Res. Rev.* 2009. 61: 281–306.
 45. *Sakai K.* Electrophysiological studies on serotonergic neurons and sleep. *Serotonin and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects.* Eds Monti J.M., Pandi-Perumal S.R., Jacobs B.L., Nutt D.J. Basel: Birkhäuser Verlag. 2008: 205–236.
 46. *Sakai K.* Sleep-waking discharge profiles of dorsal raphe nucleus neurons in mice. *Neuroscience.* 2011. 197: 200–224.
 47. *Saper C.B., Fuller P.M., Pedersen N.P., Lu J., Scammell T.E.* Sleep state switching. *Neuron.* 2010. 68(6): 1023–1042.
 48. *Saper C.B., Scammell T.E., Lu J.* Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005. 437: 1257–1263.
 49. *Shaffery J.P., Lopez J., Bissette G., Roffwarg H.P.* Rapid eye movement sleep deprivation in post-critical period, adolescent rats alters the balance between inhibitory and excitatory mechanisms in visual cortex. *Neurosci. Lett.* 2006. 393: 131–135.
 50. *Shaffery J.P., Oksenberg A., Marks G.A., Speciale S.G., Mihailoff G., Roffwarg H.P.* REM sleep deprivation in monocularly occluded kittens reduces the size of cells in LGN monocular segment. *Sleep.* 1998. 21 (8): 837–845.
 51. *Shaffery J.P., Sinton C.H., Bissette G., Roffwarg H.P., Marks G.A.* Rapid eye movement sleep deprivation modifies expression of long-term potentiation in visual cortex of immature rats. *Neuroscience.* 2002. 110: 431–443.
 52. *Siegel J.M.* REM sleep. Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th ed. Eds Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. St. Louis, Missouri, U.S.A.: Elsevier/Saunders. 2011: 92–111.
 53. *Siegel J.M.* REM sleep: A biological and psychological paradox. *Sleep Med. Rev.* 2011. 15: 139–142.
 54. *Solms M.* Freudian dreams today. *Front. Neurosci.* 2009. 3(3): 453.
 55. *Steinfels G.F., Heym J., Strecker R.E., Jacobs B.L.* Behavioral correlates of dopaminergic unit activity in freely moving cats. *Brain Res.* 1983. 258 (2): 217–228.
 56. *Steriade M.* Sleep and neuronal plasticity: cellular mechanisms of corticothalamic oscillations. *Sleep Circuits and Functions.* Ed. Luppi P.-H. Boca Raton, FL, U.S.A.: CRC Press. 2005: 4–23.
 57. *Steriade M.* Slow-wave sleep: serotonin, neuronal plasticity, and seizures. *Arch. Ital. biol.* 2004. 142: 359–367.
 58. *Steriade M., Timofeev I., Grenier F.* Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *J. Neurophysiol.* 2001. 85: 1969–1985.
 59. *Trulsson M.E., Preussler D.W.* Dopamine-containing ventral tegmental area neurons in freely moving cats: activity during the sleep-waking cycle and effects of stress. *Exp. Neurol.* 1984. 83: 367–377.
 60. *Trulsson M.E., Preussler D.W., Howell G.A.* Activity of substantia nigra units across the sleep-waking cycle in freely moving cats. *Neurosci. Lett.* 1981. 26 (2): 183–188.
 61. *Vyazovskiy V.V., Olcese U., Lazimy Y.M., Faraguna U., Esser S.K., Williams J.C., Cirelli C., Tononi G.* Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron.* 2009. 63: 865–878.
 62. *Wightman R.M., Robinson D.L.* Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with ‘reward’. *J. Neurochem.* 2002. 82: 721–735.
 63. *Wulff K., Porcheret K., Cussans E., Foster R.G.* Sleep and circadian rhythm disturbances: multiple genes and multiple phenotypes. *Curr. Opin. Gen. Dev.* 2009. 19: 237–246.