

ЛЕКЦИЯ

© КОВАЛЬЗОН В.М., ДОЛГИХ В.В., 2017
УДК 616.8-009.836-092:612.821.7

Ковальзон В.М., Долгих В.В.

РЕГУЛЯЦИЯ ЦИКЛА БОДРСТВОВАНИЕ–СОН

ФГБУН «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова» Российской академии наук, 119071, Москва, Россия

Актуальность изучения регуляции цикла бодрствование–сон и ее нарушений создало предпосылки для формирования новой области медицины – клинической сомнологии, или «медицины сна». В работе даются определения понятиям «сон с быстрыми движениями глаз (сон с БДГ, REM sleep)» и «сон без быстрых движений глаз (сон без БДГ, NREM sleep)». Разъясняются основные термины и понятия сомнологии – циклы, фазы и стадии сна. Кратко описываются механизмы бодрствования в головном мозге, центральными элементами которых являются орексин/гипокретинергические и гистаминергические клетки заднелатерального гипоталамуса, а также глутаматергические нейроны ростральной части ствола. Их нарушения возникают при таких синдромах и заболеваниях, как нарколепсия, инсомния, гиперсомния, коматозные и апаллические состояния. Рассматриваются три известных ГАМК-эргических «центра» сна без БДГ: передне-гипоталамический, медуллярный и таламический. Разрушение последнего является непосредственной причиной уникального генетического заболевания, известного под названием «фатальная семейная инсомния». Также указывается на роль аденозина и мозгового простагландина D2 в формировании определенных видов патологии сна. Исключительным своеобразием отличаются нейрофизиологические и биохимические механизмы сна с БДГ, при котором высокий уровень ацетилхолина, глутамата, меланин-концентрирующего гормона и ГАМК в головном мозге сочетается с полным отсутствием выделения орексина (гипокретина) и мозговых аминов (за исключением дофамина). Рассматриваются нарушения орексинергической системы при нарколепсии. Сделан вывод о том, что основные нарушения цикла бодрствование–сон предоставляет незаменимый материал для понимания его нормальной регуляции.

Ключевые слова: обзор; цикл бодрствование–сон; инсомния; гиперсомния; нарколепсия; орексин/гипокретин; глутамат; ГАМК; меланин-концентрирующий гормон.

Для цитирования: Ковальзон В.М., Долгих В.В. Регуляция цикла бодрствование–сон. Неврологический журнал. 2016; 21 (6): 316–322. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-6-316-322>.

Для корреспонденции: Ковальзон Владимир Матвеевич – д-р биол. наук, главный научный сотрудник лаборатории инновационных технологий ИПЭЭ РАН, e-mail: kovalzon@sevin.ru

Koval'zon V.M.¹, Dolgikh V.V.²

REGULATION OF SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE

¹Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences, Leninskiy Prospekt 33, Moscow 119071, Russia;

²Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Butlerova str. 5A, Moscow 117485, Russia

Actuality of the studies of sleep–wakefulness cycle and its disorders creates the necessary prerequisites for a new medical field, the clinical somnology or sleep medicine. There are definitions for such terms as REM and NREM (non-REM) sleep in this review. Other main terms: cycles, phases and stages of sleep, are described. Cerebral waking mechanisms are briefly described, which central elements are orexin/hypocretinergic and histaminergic cells of the posterior part of lateral hypothalamus as well as the glutamatergic neurons of the rostral part of the brain stem. The disturbance of these mechanisms appears during such syndromes and illnesses as narcolepsy, insomnia, hypersomnia, comatose states and “apallic” syndrome. Three known GABA-ergic “centers” of NREM sleep are regarded: anterior hypothalamic, medullar and thalamic. Destruction of the latter one is the direct reason of the unique genetic illness named Fatal Familial Insomnia. Also, the role of adenosine and cerebral prostaglandin D2 in development of special kinds of sleep pathology is specified. The neurophysiologic and biochemical mechanisms of REM sleep are extremely original; in this state the high cerebral levels of acetylcholine, glutamate, melanin-concentrating hormone and GABA coincide with the total absence of orexin/hypocretin and cerebral amines releases (except for dopamine). The disorders of orexin/hypocretinergic system during narcolepsy are regarded. The conclusion is, the main disorders of sleep–wakefulness cycle give an essential material for the understanding of its normal regulation.

Key words: review; sleep–wakefulness cycle; insomnia; hypersomnia; narcolepsy; orexin/hypocretin *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)*; glutamate; GABA; melanin-concentrating hormone.

For citation: Koval'zon V.M., Dolgikh V.V. Regulation of sleep–wakefulness cycle. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)*. 2016; 21 (6): 316–322 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-6-316-322>.

For correspondence: Vladimir M. Koval'zon – Ph.D., principal researcher, innovation technology lab, Severtsov Institute Ecology/Evolution, Russian Academy Sciences, e-mail: kovalzon@sevin.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study is supported by the Russian Humanitarian Scientific Foundation (project No. 15-06-10909a).

Received 06.01.16
Accepted 27.05.16

Сомнология (наука о сне) – одна из наиболее бурно развивающихся областей нейронаук XXI века, имеющая исключительно важные фундаментальные и прикладные аспекты. Экспериментальная сомнология занимается исследованием механизмов бодрствования и сна, функций сна, моделированием основных заболеваний человека и методов их лечения в опытах на животных и в исследованиях на здоровых испытуемых. Клиническая сомнология («медицина сна») занимается изучением заболеваний, сопровождающихся нарушением сна или циркадианных ритмов, их предупреждением и лечением. Девизом сомнологии можно считать слова крупнейшего сомнолога второй половины XX века Мишеля Жуве (Франция): «Кто познает тайну сна – познает тайну мозга!» [1]. Смысл этого высказывания Жуве состоит в том, что механизмы, поддерживающие организм в состоянии бодрствования, являются «первичными» по отношению к прочим системам, обеспечивающим «высшие» функции мозга. Действительно, все 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 мозга (бодрствования). При нарушении функционирования механизмов бодрствования мозг погружается в состояние комы и ни поведение, ни сознание не могут быть реализованы [2].

Механизмы сна в свою очередь являются «зеркальными» по отношению к механизмам бодрствования. Здоровый сон выполняет восстановительные функции по отношению к мозгу и организму в целом и, в свою очередь, является залогом качественной работы когнитивных процессов в последующем периоде бодрствования. Бодрствование и естественный сон закономерно сменяют друг друга, подчиняясь циркадианному и диурнальному биоритмам.

Некачественный или недостаточный сон, нарушенный из-за сменной работы или каких-то других внешних причин, усиливает дневную сонливость и приводит к обширному спектру изменений всех нервных и нейроэндокринных функций, включая повышенный уровень гормонов стресса, когнитивные и обменные нарушения, снижение иммунитета, повышение риска онкологических и сердечнососудистых заболеваний. Избыточная световая стимуляция и поведенческая активность человека в ночное время – самые обычные причины нарушений циркадианного и сонного ритмов и их дальнейшей дестабилизации. Разобщение связи между местными осцилляторами в разных тканях, или между центральным осциллятором – супрахиазмальным ядром гипоталамуса (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 психических, так и нейродегенеративных заболеваниях [3, 4].

Эти проблемы продолжают обостряться, что заставляет принимать срочные меры в промышленно

передовых странах. В частности, в США по всей стране развернуто более 2500 центров по коррекции нарушений сна, в рамках Национального Института Здоровья создан специальный Институт по изучению сна, разработаны новые нелекарственные методы лечения и т. п. Одним из важнейших направлений является создание эффективных лекарственных препаратов нового поколения.

Для решения всех этих проблем необходимым условием является изучение фундаментальных механизмов бодрствования и сна человека на всех уровнях: физиологическом, биохимическом, клеточном, молекулярно-генетическом. Краткое подведение некоторых итогов фундаментальной сомнологии, какими они представлялись в конце первого десятилетия XXI века, содержится в книгах [5–8], хотя бы отчасти заполняющих пробел в русскоязычной литературе. Однако ситуация в экспериментальном изучении сна изменяется настолько стремительно, что уже сейчас требуются уточнения и даже, порой, пересмотр в отношении ряда положений, еще несколько лет назад, казалось, не вызывающих сомнений [9–12]. Многие нейрофизиологические и нейрохимические факторы, которые сейчас воспринимаются как *причина* смены состояний в цикле бодрствование–сон, в действительности, возможно, являются ее следствием, а истинными причинами являются совсем иные процессы, нам пока не известные [13, 14].

В 1968 г. группой ведущих сомнологов мира было разработано «Руководство по стандартизированной терминологии и методам оценки для определения стадий сна у людей», опубликованное под редакцией А. Рекшаффена и Э. Кейлса. В этом руководстве был приведен перечень необходимых для регистрации параметров, описано расположение электродов и датчиков для их регистрации, сформирована классификация сна [9]. Сформулированные тогда принципы просуществовали до 2007 г., когда были несколько изменены комиссией Американской академией медицины сна (AASM). Основные изменения касались объединения стадий 3 и 4, а также описания дополнительных параметров, таких как дыхание (дыхательный поток, дыхательное усилие), насыщение крови кислородом и движения ног, необходимые для диагностики различных нарушений сна [15]. Подробное описание полисомнографических характеристик фаз и стадий сна содержится в руководствах [5, 7–9].

Наиболее важным признаком естественного сна является его немонотонность, ритмичность. Ритмическое чередование совокупностей определенных феноменологических признаков (полисомнографических картин) является такой характеристикой сна, но которой его можно отличить от монотонных «сноподобных» состояний (наркоз, кома, фармакологический сон). Соответственно, и критерием «нормальности» сна служит неизменность циклического чередования 1, 2 и 3 стадий сна без БДГ, завершающегося периодом сна с БДГ. Такой подход позволяет дать новое определение сна, как процесса в целом: сон – это особое генетически детерминированное

состояние организма человека, характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полисомнографических картин в виде циклов, фаз и стадий [16].

Что же касается сна с БДГ, то это состояние требует специальной дефиниции. Феноменологически его можно определить, как особое состояние организма, периодически возникающее во время сна и характеризующееся чрезвычайно высокой активностью мозга, полным подавлением тонического мышечного тонуса (прерываемым эпизодическими фазическими подергиваниями) и нерегулярностью ритма сердечных сокращений и дыхания. Именно в этом состоянии сняты сны. Его эволюционное происхождение, функциональное назначение и молекулярные механизмы остаются загадочными, несмотря на более чем полувековую историю весьма интенсивного изучения.

В регуляции цикла бодрствование–сон принимают участие 4 механизма головного мозга (или 4 группы механизмов) каждый из которых имеет свою анатомию, физиологию, биохимию, эволюционную и онтогенетическую историю.

- (1) механизмы поддержания бодрствования;
- (2) механизмы сна без БДГ;
- (3) механизмы сна с БДГ;
- (4) механизмы циркадианных и диурнальных ритмов (околосуточных и внутрисуточных «биологических часов» организма).

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

Системные механизмы бодрствования

В 1916 г. венский невролог Константин фон Экономо впервые описал синдром *encephalitis letargica*, или «сонную болезнь», возникавшую в результате проникновения в мозг неизвестного вируса, пандемия которой началась во время первой мировой войны и спонтанно прекратилась к концу 1930-х годов. Большая часть больных, исследованных фон Экономо, страдала от непреодолимой сонливости, а меньшая – от бессонницы, невозможности уснуть. Тщательное изучение патологоанатомического материала привело фон Экономо к выводу, что «центр бодрствования», разрушение которого вирусом вызывало «сонную болезнь», расположен где-то на уровне соединения ствола и промежуточного мозга, а «центр сна», разрушение которого вызывало инсомнию – в переднем гипоталамусе. В дальнейшем он описал и промежуточную область в задне-латеральном гипоталамусе, разрушение которой, по его мнению, вызывало симптомы катаlepsии/нарколепсии. Работы фон Экономо были встречены с недоверием, но через много десятилетий, в самом конце XX века, все три открытия фон Экономо были блестяще подтверждены. Теперь мы знаем, что через ростральную часть ствола проходят оба потока активирующих кору импульсов, что в переднем гипоталамусе локализуется ГАМК-ергический «центр» сна без БДГ, а

в срединной его части расположены орексинергические нейроны, ответственные за «правильное» включение «центра» сна с БДГ».

Впервые различия в электроэнцефалографических ритмах бодрствующего и спящего человека были описаны в 1930 году Гансом Бергером. Это стало переломной точкой в развитии сомнологии. Появление электроэнцефалографии позволило свершиться целому ряду открытий в изучении сна. Опыты итальянского физиолога Морuzzi и американского исследователя Мэгуна в 1949 году показали, что переход от сна к бодрствованию проявляется десинхронизацией – сменой характера электрической активности мозга от высокоамплитудных низкочастотных ритмов глубокого сна к низкоамплитудным высокочастотным ритмам бодрствования. Они обнаружили, что десинхронизация запускается под воздействием определенной структуры, расположенной в стволе головного мозга – ретикулярной (сетчатой) формации [9]. Так была открыта ретикулярная восходящая активирующая система – специальная структура, отвечающая за поддержание бодрствования. Вначале она считалась диффузной, но современная нейроморфология выделяет десяток конкретных скопленных тел нервных клеток, выделяющих различные химические передатчики – так называемых «центров бодрствования», находящихся «внутри» системы восходящей активации [5]. Считается, что систем восходящей активации мозга несколько – не менее восьми, расположены они на всех уровнях мозговой оси и функционируют при участии различных химических медиаторов – глутамата, ацетилхолина, пептида орексин/гипокретин и мозговых аминов (гистамин, серотонин, дофамин, норадреналин) [5].

Электрографически активация коры мозга проявляется в подавлении медленных ритмов в ЭЭГ, усилении мощности ритмов β -диапазона (15–30 Гц) и синхронизации высокочастотных ритмов γ -диапазона (30–60 Гц). При этом повышается мышечный тонус, возникает симпатикотония, развивается состояние алертности – готовности организма к действию.

Согласно современным представлениям, окончательное завершение которых произошло к концу первого десятилетия XXI века, основные роли в механизмах бодрствования играют орексинергическая и тесно связанная с ней анатомически и функционально гистаминергическая системы. Образно говоря, в слаженном «оркестре» активирующих систем орексинергическая играет роль дирижера, а гистаминергическая – первой скрипки [4, 5, 13, 14, 16]. Аутоиммунное разрушение орексинергических нейронов является причиной такого заболевания, как нарколепсия. Гистаминергическая система также играет важную роль в формировании нарколептического фенотипа. Антагонисты рецепторов H3 снижают избыточную сонливость и катаплексические приступы, блокируя, по-видимому, тормозные ауторецепторы, обеспечивающие отрицательную обратную связь, что приводит к увеличению выброса гистамина в синаптические щели. Уже несколько веществ такого рода проходят клинические испытания в качестве

лекарственных средств для лечения нарколепсии [18]. Гистаминергическая активирующая система ответственна в первую очередь за активацию ЭЭГ и высшие (когнитивные) функции головного мозга, тогда как тесно с ней связанная орексинергическая – в большей степени за поведенческие проявления пробуждения и бодрствования, такие, как мышечный тонус, постуральные и локомоторные функции, потребление пищи и эмоциональное реагирование. Орексиновая недостаточность у человека является непосредственной причиной нарколептических приступов, а гистаминовая – избыточной дневной сонливости и приступов («атак сна»), характерных симптомов не только нарколепсии, но и многих других, гораздо более распространенных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона [19].

Кроме этого, модуляция гистаминергической системы может быть использована для лечения и других нарушений цикла бодрствование–сон. Так, трициклический антидепрессант доксепин не только тормозит обратный захват норадреналина и серотонина, но и является антагонистом гистаминовых рецепторов H1 и H2 и вследствие этого с успехом применяется для лечения инсомнии у пожилых больных. Наоборот, повышенная сонливость может быть подавлена введением антагонистов рецепторов H3 [18].

Изучение гистаминергической системы с целью разработки новых веществ, подавляющих сонливость и усиливающих бодрствование, привело к открытию «пробуждающих» свойств монтирелина – негидролизуемого аналога тиролиберина. Гистаминергические нейроны экспрессируют оба известных типа рецепторов тиролиберина, которые возбуждаются самим тиролиберинем и монтирелином. Таким образом, гистаминергическая система представляет собой важнейшую мишень для разработки новых лекарственных препаратов, необходимых для лечения, в частности нарколепсии и болезни Паркинсона. При болезни Паркинсона большая часть механизма бодрствования постепенно дегенерирует, но гистаминергическая остается интактной, так что обратимый агонист H3 рецепторов способен поддерживать бодрствование. Монтирелин в этом случае почти не эффективен из-за разрушения дофаминергической системы [18].

Проведенные в последние годы экспериментальные работы приводят к выводу о наличии двух особо важных глутаматергических восходящих активирующих подсистем в головном мозге. Эти системы, идущие от мезопонтинной покрывки, ответственны за формирование реакции пробуждения в поведении и ЭЭГ и поддержание состояния бодрствования, с одной стороны, и активацию новой и древней коры в быстром сне – с другой [20].

Система сна без БДГ

«Центр сна», локализованный в вентролатеральной и срединной преоптической области переднего гипоталамуса, был открыт фон Экономо, но окончательно подтвержден тонкими гистохимическими,

нейрофизиологическими и нейрофармакологическими методами лишь через 70 лет – в конце 80-х–начале 90-х годов XX века. Общим для локализуемых здесь нейронов является выделение одного и того же химического посредника – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), главного тормозного нейромедиатора [4, 5]. Функция этих нейронов заключается в торможении деятельности всех активирующих систем мозга, перечисленных выше. Стоит только активирующим нейронам по каким-то причинам ослабить свою деятельность, как включаются тормозные нейроны и ослабляют ее еще более. Таким начинается и углубляется сон без БДГ. Процесс развивается в течение некоторого времени, пока не срабатывает локализованный в гипоталамусе «триггер», и вся система перебрасывается в другое состояние – либо бодрствования, либо сна с БДГ. Объективным отражением этого процесса является хорошо известная смена картин (стадий 1–3 сна без БДГ) в электрической активности головного мозга по ходу 90-минутного цикла сна человека [5].

Другой, «каудальный центр сна» был описан еще в ранних работах по ретикулярной формации. Было показано, что можно вызвать сон у бодрствующего подопытного животного при раздражении продолговатого мозга на уровне ядра одиночного пучка. Эта область была названа «бульбарной синхронизирующей системой Морuzzi». Однако точная локализация и нейрохимическая идентификация клеток этой системы оставались неизвестными вплоть до конца первого десятилетия XXI века. Недавно этот центр был, наконец, окончательно идентифицирован в ростральном отделе продолговатого мозга (так называемая парафациальная зона, PZ) [21, 22]. Его главной функцией является торможение активирующих глутаматергических клеток покрывки моста; последние, как указывалось выше, представляют собой важнейшую часть восходящей активирующей системы.

Жизненно важная роль таламуса (точнее – ГАМК-ергического ретикулярного таламического ядра) как регулятора сна в головном мозге человека отчетливо проявляется при заболевании, носящем название фатальная семейная инсомния (ФСИ). Причиной этого уникального аутосомного заболевания, впервые описанного итальянским неврологом и клиническим сомнологом Э. Лугарези [9], является точечная мутация в 178 кодоне прионового гена, вызывающая замену одного аминокислотного остатка в нормальном прионовом белке мозга человека (аспарат на аспарагин), что приводит к дегенерации таламических нейронов и многочисленным симптомам с преобладанием нарастающей фатальной инсомнии.

В последние годы внимание исследователей привлечено еще к одной эволюционно древней тормозной системе в головном мозге, использующей в качестве химического посредника нуклеозид аденозин. Аденозин образуется в мозге при расщеплении аденозинмонофосфата в ходе обычного энергетического обмена нейронов и глиальных клеток, и выделяется из мембраны клеточных стенок, а не из си-

наптических щелей, и потому не может быть назван медиатором. Однако он взаимодействует с двумя типами специфических метаболитных рецепторов на поверхности нейронов и оказывает тормозящее действие на активность последних. Одна из гипотез связывает природу сна без БДГ с постепенным накоплением в ходе длительного бодрствования тормозных метаболитов в области расположения активирующих систем мозга. В частности, имеются экспериментальные подтверждения накопления аденозина, как фактора запуска сна без БДГ, в базальной области переднего мозга. Японскими авторами показана важнейшая роль синтезируемого в мозге простагландина D_2 в модуляции аденозинергических нейронов. Принимая во внимание, что вся простагландиназы- D мозга содержится в мозговых оболочках и хориоидном плексусе, становится очевидной значение этой системы в формировании определенных видов патологии: гиперсомнии при некоторых черепно-мозговых травмах и воспалительных процессах менингеальных оболочек, африканской «сонной болезни», вызываемой трипаносомой, которая передается через укусы мухи це-це и др. [25, 26].

Система сна с БДГ

Исключительным своеобразием отличаются нейробиологические и биохимические механизмы сна с БДГ. Высокий уровень ацетилхолина и глутамата в головном мозге во время сна с БДГ сочетается с полным прекращением выброса орексина (гипокретина) и мозговых аминов – норадреналина, серотонина и гистамина, за исключением дофамина, концентрация которого может даже превышать таковую в бодрствовании. Появляется новый медиатор – пептид «меланин концентрирующий гормон» (МКГ), выделяемый нейронами, находящимися в заднелатеральной области гипоталамуса и участвующий в регуляции сна с БДГ. Выделение ГАМК в целом снижается, но ее уровень сохраняется высоким в местах скопления орексинергических (срединный гипоталамус), гистаминергических (туберомамиллярные ядра заднего гипоталамуса), серотонинергических (дорзальные ядра шва) и норадренергических (синее пятно) нейронов, а также в некоторых других отделах ствола, связанных с генерацией сна с БДГ. В этих системах ГАМК-ергические нейроны играют роль «замка», препятствующего деполяризации клеток в течение всего периода сна с БДГ.

Столь радикальная смена биохимической среды головного мозга в цикле бодрствование–сон, естественно, сочетается с глобальными изменениями в работе большинства нейрональных систем, детально изложенными в ряде обзоров [5, 9] и соответственно фундаментальными психическими изменениями у человека в этом состоянии.

В «классической» модели регуляции сна с БДГ Хобсона–Маккарли (первоначальная версия которой была опубликована еще в 70-е годы XX века) ведущую роль играло реципрокное взаимодействие между холинергической и аминергической системами ствола [5, 6, 7, 9, 10, 26]. В современной же модели

(Сейпера–Люппи) такую роль играют глутаматергическая и ГАМК-ергическая системы при участии системы орексина/МКГ, а холинергическая/аминергическая системы играют подчиненную роль.

Согласно этой модели, разработанной во второй половине первого десятилетия XXI века [5, 28–31], «центр» сна с БДГ, ответственный за его генерацию, состоит из двух групп нейронов – активирующихся и тормозящихся в этом состоянии. Эти клетки локализованы как в «центре сна» переднего гипоталамуса, так и в «центре» сна с БДГ в покрывке моста. Подобно описанному выше медуллярному «центру» сна без БДГ, ГАМК-ергический «центр» сна с БДГ в вентральной области продолговатого мозга модельных животных (мышей) также был недавно открыт и детально изучен [32]. Ключевой частью понто-медуллярной системы регуляции сна с БДГ является ГАМК-ергическое «торможение торможения» внутри этой нейронной сети.

Орексинергическая система мозга и нарколепсия

В 1998 г. большая группа авторов из США опубликовала статью о том, что им удалось обнаружить в гипоталамусе крыс матричную РНК (мРНК), кодирующую белок, содержащий в своем составе ранее неизвестные аминокислотные последовательности двух сходных пептидов. Эти пептиды были названы ими гипокретинами (ГИПОТаламическими СЕКРЕТИНАМИ), так как поначалу были приняты за представителей кишечных гормонов секретин; в дальнейшем это сходство было опровергнуто. Одновременно группа японских ученых, работающих в Техасском университете в США и занимающихся поиском лигандов к «сиротским» рецепторам, то есть, так сказать, «подбором ключей к найденным замкам», обнаружила в гипоталамусе два близких по строению пептида, названных ими орексином А и В (от греч. «орех» – аппетит). Вскоре стало ясно, что гипокретины 1 и 2 и орексины А и В – одно и то же. Были обнаружены 2 рецептора к орексинам/гипокретинам и гены, кодирующие эти рецепторы. Рецептор 1-го типа связывается избирательно с орексином-А, а 2-го типа – с обоими пептидами. Было предположено, что эти пептиды играют важную роль в регуляции пищевого поведения, поскольку клетки, выделяющие орексин/гипокретин, локализованы в заднелатеральной и дорзомедиальной области гипоталамуса, вблизи так называемого «пищевого центра». Орексины-гипокретины представляют собой олигопептиды; орексин А содержит 33 аминокислотных остатка, а В – 28. Оба пептида появляются в организме в результате расщепления одного белка-предшественника, пре-прогипокретина (препро-орексина). Молекула орексина А довольно стабильна, тогда как орексин В при введении извне быстро распадается.

Подобно аминергическим нейронам, например клеток синего пятна, орексинергические нейроны весьма немногочисленны (в мозге человека их не более 80 тысяч), но их аксоны сильно ветвятся, иннервируя множество клеток в коре и во всех акти-

вирующих системах мозга. Интересно, что клетки «центра сна» вентролатеральной преоптической области орексиновых рецепторов не содержат, что, по-видимому, повышает надежность гипоталамической управляющей системы [5].

Орексинергические нейроны проецируются, в частности, и на норадренергические клетки синего пятна, вызывая их деполяризацию. Недостаток этой активации приводит к тому, что нейроны синего пятна приобретают «неприятную» способность внезапно «замолкать» не только во время сна с БДГ, как им «положено», но и во время бодрствования, способствуя возникновению приступов нарколепсии. Последующее изучение больных нарколепсией показало, что в ликворе у них отсутствуют следы орексина, а в мозге (при посмертном вскрытии) – орексинергические нейроны гипоталамуса.

Нарколепсия является, по-видимому, аутоиммунным заболеванием, при котором иммунная система ошибочно атакует аксональный миелин нейронов центральной нервной системы, воспринимая это белок как чужеродный. Еще в 1984 г. было показано, что 90% больных нарколепсией являются носителями особой разновидности группы генов лейкоцитарного антигена человека (HLA), тогда как в целом у населения эта разновидность встречается лишь в 25% случаев. Белки, кодируемые генами этой области, участвуют в предъявлении антигенов клеткам иммунной системы, и многие аутоиммунные заболевания связаны с одной или несколькими разновидностями (гаплотипами) группы HLA. Посмертное изучение мозга больных нарколепсией с помощью новейших иммуногистохимических методов антигенного восстановления, выявило катастрофическую потерю ими 90% орексинергических нейронов и их проекций (аксонов), особенно заметную в тех областях, где наблюдалась высокая насыщенность рецепторов 2-го типа. Анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных нарколепсией также выявил снижение орексина у них ниже уровня чувствительности метода (0,5 пг/мл), тогда как у здоровых людей в бодрствовании он составляет 50 пг/мл. Характерно, что появлению симптомов нарколепсии, как и других аутоиммунных заболеваний (например ревматоидным поражениям сердца у человека), часто предшествует стрептококковая инфекция [33]. Однако, что именно, какое вещество является тем антигеном, против которого «восстает» иммунная система мозга человека, и почему она при этом поражает именно орексиновые клетки и не затрагивает, скажем, очень сходные с ними меланинергические нейроны, остается неизвестным. Достаточно обоснованным выглядит теперь предположение, что избирательное аутоиммунное разрушение различных небольших специфических нейронных групп происходит и при таких психических заболеваниях, как шизофрения и биполярное расстройство [33].

Орексиновая система относится к числу регуляторов бодрствования. Ее нейроны весьма активны в бодрствовании, особенно при ориентировочно-исследовательском поведении, и очень слабо разря-

жаются в обеих фазах сна. Роль орексиновых нейронов в регуляции цикла сон–бодрствование заключается, видимо, в некоторой критически важной дополнительной активации пробуждающих систем головного мозга, их, так сказать, «подбуживании», «активации активаторов», которая придает надежность и устойчивость всей этой системе. Орексиновую нейронную сеть образно сравнивают с той прижимающей пружиной (или давящим на кнопку пальцем), которой непременно снабжается всякий электрический переключатель – триггер, чтобы его контакты были всегда зафиксированы в том или ином положении и кнопка произвольно не «болталась». Соответственно недостаточность орексиновой системы приводит к формированию нарколептического фенотипа со свойственными ему нарушениями строгой координации между механизмами бодрствования, сна без БДГ и сна с БДГ, в то время как сами эти механизмы остаются неповрежденными. Орексиновая система играет роль стабилизатора поведенческих состояний, минимизируя переходы от бодрствования – ко сну и обратно. У больных с признаками нарколепсии число таких переходов резко увеличено.

Орексиновые нейроны гипоталамуса тесно переплетаются и взаимодействуют с морфологически очень схожими клетками, содержащими другой пептид, называемый меланин-концентрирующим гормоном (МКГ, melanin-concentrating hormone, MCH). Описан белок-предшественник МКГ и кодирующий его ген. МКГ представляет собой 19-членный циклический пептид, близкий по строению к семейству соматостатина. Обнаружены 2 рецептора МКГ, распределение которых в мозге соответствует распределению рецепторов орексина. Система МКГ является тормозной, реципрокной по отношению к нейронам орексина: МКГ нейроны очень слабо разряжаются в бодрствовании и сне без БДГ, но весьма активны во сне с БДГ. Система МКГ остается незатронутой у больных нарколепсией. В настоящее время разрушение МКГ-содержащих нейронов рассматривается в качестве одной из возможных причин развития болезни Паркинсона [34]. Считается, что система МКГ ответственна за торможение механизмов пробуждения и не столько за регуляцию собственно механизмов быстрого сна, сколько за поддержание их гомеостаза.

Как видно из представленных данных, экспериментальные и клинические исследования регуляции сна и бодрствования имеют несомненные достижения в фундаментальных аспектах, что в свою очередь открывает новые перспективы в изучении патогенеза, патофизиологии и лечения расстройств этих базисных состояний организма человека и животных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского гуманитарного научного фонда (РГНФ) № 15-06-10909а.

ЛИТЕРАТУРА

(ПП. 1, 3–4, 9–12, 15, 18–34 CM. REFERENCES)

2. Гнездицкий В.В., Пирадов М.А. *Нейрофизиология комы и нарушения сознания (анализ и интерпретация клинических наблюдений)*. Иваново: ПресСто; 2015.
5. Ковальзон В.М. *Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование–сон*. М.: Бином. Лаборатория знаний; 2011.
6. Петров А.М., Гиниатуллин А.Р. *Нейробиология сна: современный взгляд (учебное пособие)*. Казань: КГМУ; 2012.
7. Левин Я.И., Полуэктов М.Г., ред. *Сомнология и медицина сна. Избранные лекции*. М.: Медфорум; 2013.
8. Полуэктов М.Г., ред. *Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина*. М.: Медфорум; 2016.
13. Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна. В кн.: Левин Я.И., Полуэктов М.Г., ред. *Сомнология и медицина сна. Избранные лекции*. М.: Медфорум; 2013: 67–91.
14. Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна. В кн.: Полуэктов М.Г., ред. *Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина*. М.: Медфорум; 2016: 11–55.
16. Ковальзон В.М. Сон. В кн.: *Большая Российская Энциклопедия*. Том 30. М.: БРЭ; 2015: 697–8.
17. Ковальзон В.М., Завалко И.М., Дорохов В.Б. Болезнь Паркинсона, дофаминергическая система мозга и регуляция сна. В кн.: Угрюмов М.В., ред. *Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма*. Том 1. М.: Научный мир; 2014: 136–61.
13. Koval'zon V.M. Neurophysiology and neurochemistry of sleep. In: Levin Y.I., Poluektov M.G., eds. *Somnology and Sleep Medicine. Selected Lectures [Somnologiya i meditsina sna. Izbrannye lektsii]*. Moscow: Medforum; 2013: 67–91. (in Russian)
14. Koval'zon V.M. Neurophysiology and neurochemistry of sleep. In: Poluektov M.G., ed. *Somnology and Sleep Medicine. National Manual in Memory of A.M. Vein and Y.I. Levin [Somnologiya i meditsina sna. Natsional'noe rukovodstvo pamyati A.M. Veyna i Ya.I. Levina]*. Moscow: Medforum; 2016: 11–55. (in Russian)
15. Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A., Quan S.F. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
16. Koval'zon V.M. Sleep. In: *Big Russian Encyclopedia [Bol'shaya Rossiyskaya Entsiklopediya]*. Vol. 30. Moscow: BRE; 2015: 697–8. (in Russian)
17. Koval'zon V.M., Zavalko I.M., Dorokhov V.B. Parkinson's disease, cerebral dopaminergic system and sleep regulation. In: Ugrumov M.V., ed. *Neurodegenerative Disorders: from Genome to the Entire Organism [Neyrodegenerativnye zabolovaniya: ot genoma do tselostnogo organizma]*. Vol. 1. Moscow: Nauchny Mir; 2015: 136–61. (in Russian)
18. Lin J.S., Sergeeva O.A., Haas H.L. Histamine H3 receptors and sleep–wake regulation. *J. Pharm. Exp. Ther.* 2011; 336 (1): 17–23.
19. Lin J.S., Anaclet C., Sergeeva O.A., Haas H.L. The waking brain: an update. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011; 68 (15): 2499–512.
20. Fuller P., Sherman D., Pedersen N.P., Saper C.B., Lu J. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. *J. Comp. Neurol.* 2011; 519 (5): 933–56.
21. Anaclet C., Lin J.S., Vetrivelan R., Krenzer M., Vong L., Fuller P.M. et al. Identification and characterization of a sleep-active cell group in the rostral medullary brainstem. *J. Neurosci.* 2012; 32 (50): 17 970–6.
22. Anaclet C., Ferrari L., Arrigoni E., Bass C.E., Saper C.B., Lu J. et al. The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep–promoting center. *Nat. Neurosci.* 2014; 17 (9): 1217–26.
23. Montagna P., Gambetti P., Cortelli P., Lugaresi E. Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol.* 2003; 2 (3): 167–76.
24. Parchi P., Petersen R.B., Chen S.G., Autilio-Gambetti L., Capellari S., Monari L. et al. Molecular pathology of fatal familial insomnia. *Brain Pathol.* 1998; 8 (3): 539–48.
25. Lazarus M., Urade Y. Adenosinergic regulation of sleep–wake behavior in the basal ganglia. In: Morelli M., Simola N., Wardas J., eds. *The Adenosinergic System, a Non-Dopaminergic Target in Parkinson's Disease (Current Topics in Neurotoxicity)*. V. 10. Ch. 15. Switzerland: Springer Int. Publ.; 2015: 309–26.
26. Blanco-Centurion C., Xu M., Murillo-Rodriguez E., Gerashchenko D., Shiromani A.M., Salin-Pascual R.J. et al. Adenosine and sleep homeostasis in the basal forebrain. *J. Neurosci.* 2006; 26 (31): 8092–100.
27. Richter C., Woods I.G., Schier A.F. Neuropeptidergic control of sleep and wakefulness. *Annu. Rev. Neurosci.* 2014; 37: 503–31.
28. Fuller P.M., Saper C.B., Lu J. The pontine REM switch: past and present. *J. Physiol.* 2007; 584 (3): 735–41.
29. Saper C.B., Fuller P.M., Pedersen N.P., Lu J., Scammell T.E. Sleep state switching. *Neuron.* 2010; 68 (6): 1023–42.
30. Luppi P.H., Clément O., Fort P. Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013; 23 (5): 786–92.
31. Ramaligam V., Chen M.C., Saper C.B., Lu J. Perspectives on the rapid eye movement sleep switch in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Medicine.* 2013; 14 (8): 707–13.
32. Weber F., Chung S., Beier K.T., Xu M., Luo L., Dan Y. Control of REM sleep by ventral medulla GABAergic neurons. *Nature.* 2015; 526 (7573): 435–8.
33. Mignot E. Narcolepsy as a model for brain autoimmune diseases. *Front. Neurosci.* 2009; 3 (3): 426–7.
34. Torterolo P., Lagos P., Monti J.M. Melanine-concentrating hormone – a new sleep factor? *Front. Neurosci.* 2011; 2: 14.