https://doi.org/10.17116/jnevro2017117425-11

Функциональная нейрохимия цикла бодрствование—сон в патогенезе неврологических заболеваний

В.М. КОВАЛЬЗОН

ФГБУ «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова» РАН, Москва, Россия

В обзоре рассматриваются новейшие экспериментальные данные о функционировании основных нейромедиаторных систем головного мозга, принимающих участие в реакции пробуждения и поддержании бодрствования.

Ключевые слова: *сон, цикл бодрствование—сон, нейромедиаторы, нарушения бодрствования и сна.*

Functional neurochemistry of sleep—waking cycle in pathogenesis of neurological diseases

V.M. KOVALZON

Severtsov Institute of Ecology and Evolution of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Novel experimental data concerning the function of the basic cerebral neuromediator systems which take part in arousal reactions and waking maintenance are regarding in the review.

Keywords: *sleep, sleep—waking cycle, neuromediators, disorders of wakefulness and sleep.*

Несмотря на «адресный» характер доставки большинства нейромедиаторов к определенным нейронам, их связывания с рецепторными белками, обратного захвата и утилизации, часть из них сохраняется в течение некоторого промежутка времени и диффундирует по межклеточной жидкости, что позволяет говорить о биохимической среде головного мозга в целом. Это среда в трех базисных состояниях бодрствования (собствнно бодрствование, медленный и быстрый сон[1]) имеет кардинальные различия **(табл. 1)** [1—3]. Как видно из **табл. 1**, в фазе бодрствования межклеточная жидкость насыщена медиаторами, которые оказывают главным образом активирующее (деполяризующее) действие на постсинаптическую мембрану.

Орексины (гипокретины) представляют собой два олигопептида, образующиеся из одного общего полипептидного предшественника — прооорексина, который в свою очередь является фрагментом еще более длинного белка — препрооорексина; последний выделяется нейронами, расположенными в перифорникальной (заднелатеральной и дорсомедиальной) области гипоталамуса. Орексинергические клетки весьма немногочисленны (в головном мозге человека их не более 80 тыс.), но их аксоны сильно ветвятся, иннервируя другие гипоталамические ядра, лимбическую систему, таламус, неокортекс, ствол и спинной мозг. Орексинергические нейроны проецируются, в частности, и на норадренергические клетки голубого пятна, вызывая их деполяризацию — активацию, «подбуживание». Недостаток этой активации приводит к тому, что нейроны голубого пятна приобретают способность внезапно «замолкать» не только во время быстрого сна, но и во время бодрствования, способствуя возникновению приступов нарколепсии/каталексии [1—4]. Интересно, что клетки «центра сна» в вентролатеральной преоптической области не содержат орексиновых рецепторов, что, по-видимому, повышает надежность гипоталамического «триггера» [5].

Орексинергическая система получает мощные активирующие афференты со стороны глутаматергической системы: прецерулеус/парабрахиалис, дорсомедиального ядра — высшего гипоталамического «командного центра», а также дофаминергических нейронов вентральной покрышки. Активи-

[1]Термины «медленный—быстрый» сон имеют около десятка пар синонимов. Единой общепринятой англоязычной терминологии не выработано. В настоящей работе использованы парные русскоязычные термины, рекомендованные основателем отечественной медицины сна и физиологии сна человека, акад. РАМН А.М. Вейном (1928—2003).

© В.М. Ковальзон, 2017

e-mail: somnolog43@gmail.com

Таблица 1. **Упрощенная схема выделения основных медиаторов головного мозга в цикле бодрствование—сон**

Нейропередатчики	Локализация	Бодрствование	Медленный сон	Быстрый сон
Ацетилхолин	LDT/PPT+BF	↑↑	↓→↓↓	↑↑
Глутамат	PC/PB+BF	↑↑	↓→↓↓	↑↑
Норадреналин	LC	↑↑	↓→↓↓	↔
Серотонин	DR	↑↑	↓→↓↓	↔
Гистамин	TMN	↑↑	↓→↓↓	↔
Дофамин	VTA/SNpc/vPAG	↑↑	↓	↑
ГАМК	RTN	↓	↑↑	↓
	NC	↑	↑↑	↑
	VLPO/MnPO	↓↓	↑→↑↑	↑↑
	BF (GABA+PV)	↑↑	↓→↓↓	↑↑
	BF (GABA+SOM)	↓	↑→↑↑	↓
	vlPAG	↓	↑↑	↔
	MPZ	↓	↑↑	↓
	VMZ	↓	↓	↑↑
Орексин	LHA	↑↑	↔	↔
Галанин	VLPO/MnPO	↓	↑↑	↑↑
МКГ	LHA/PH	↓	↓	↑↑

Примечание. ↑ — повышение выделения; ↑↑ — значительное повышение выделения; ↓— снижение выделения; ↓ ↓ — значительное снижение выделения; → — постепенное понижение/повышение выделения; ↔ — выделение прекращается.

рующие холинергические импульсы поступают на орексинергические нейроны со стороны рострально расположенных ядер базальной области переднего головного мозга — базальные отделы лобных долей (безымянная субстанция и др.). Кроме того, ряд модулирующих пептидов (аргинин-вазопрессин, мозговой холецистокинин, нейротензин, окситоцин) также оказывает активирующее влияние на орексинергическую передачу. Активирует ее и возникновение голода, обусловленное снижением уровня глюкозы и появлением грелина в крови [6, 7].

Тормозные влияния на орексинергическую систему оказываются со стороны серотонинергической системы ядер шва (предположительно, прямые), норадренергической системы голубого пятна (предположительно, опосредуемые ГАМК-ергическими нейронами), ноцицептивных элементов миндалины и, что особенно важно, ГАМК/галанинергического «центра сна» в преоптической области. Подавляет активность орексинергических нейронов повышение уровня глюкозы и появление лептина в крови [6, 8].

Однако наиболее сильное тормозное воздействие испытывает орексинергическая система со стороны так называемой меланинергической системы. Орексиновые нейроны гипоталамуса тесно переплетаются и взаимодействуют с морфологически схожими клетками, содержащими другой пептид-нейромедиатор, называемый меланин-концентрирующим гормоном (МКГ; *англ.*: melanin-concentrating hormone — MCH). Нейроны, содержащие МКГ, расположены главным образом в латеральном гипоталамусе и *zona incerta*; небольшая представленность этого пептида выявлена также в ретикулярной формации моста и каудальной части латеродорсальной покрышки. Нейроны, содержащие орексин и МКГ, образуют взаимоперекрывающиеся проекции в вышеперечисленных структурах [9, 10]. Система МКГ является тормозной, реципрокной по отношению к нейронам орексина: МКГ-нейроны не активны в бодрствовании, слабо разряжаются в фазе медленного сна, но весьма активны при быстром сне (тип «REM-on»). У больных нарколепсией система МКГ остается незатронутой; в настоящее время разрушение МКГ-содержащих нейронов рассматривается в качестве одной из возможных причин развития болезни Паркинсона. Считается, что система МКГ ответственна, в частности, за торможение механизмов пробуждения и регуляцию быстрого сна [9—11].

Эффекты орексинергических нейронов опосредуются двумя типами активирующих метаботропных рецепторов. Мыши, дабл-нокаутные по гену препро-орексина или по генам обоих рецепторов (*англ.*: dual orexin receptor antagonists — DORAs), демонстрируют нарколепто-каталептический фенотип, включающий фрагментацию бодрствования. Центральные и системные введения DORAs вызывают снотворные эффекты с соответствующими изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Орексинергические нейроны относятся к типу «wake-on», т.е. они весьма активны в период бодрствования (особенно при интенсивных движениях) и почти не разряжаются при медленном и быстром сне. Орексинергические нейроны имеют фазический характер активности в бодрствовании; максимальная частота разрядов у мышей наблюдается при реакциях с положительным подкреплением. У человека максимальный уровень орексина в церебро-

Таблица 2. **Нарушение выработки основных нейромедиаторов при некоторых заболеваниях**

Заболевание	Нейромедиатор								
	гистамин	глутамат	серотонин	орексин	норадреналин	дофамин	ацетилхолин	ГАМК	МКГ
Болезнь Альцгеймера				↓	↓		↓	↓	
Болезнь Паркинсона	↑			↓		↓			↓
Черепно-мозговая травма	↓			↓					
Нарколепсия	↑			↓					
Первичная инсомния				↑					
Первичная гиперсомния	↓							↑	
Тревожность				↑					
Эндогенная депрессия			↓		↓				
Шизофрения		↓	↓		↓	↑			

Примечание. ↑ — повышение выделения; ↓ — снижение выделения.

спинальной жидкости (ЦСЖ) наблюдается при переживании положительных эмоций и при социальном взаимодействии [12, 13].

Нарушение орексинергической передачи наблюдается не только при нарколепсии, но и при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, а также при черепно-мозговой травме. Возможно, в этом и заключается причина общего проявления (невозможность длительного поддержания нормального уровня бодрствования) при столь разных видах патологии **(табл. 2)**. Так, для нарколептиков и пациентов с болезнью Паркинсона характерными симптомами являются избыточная дневная сонливость и так называемые атаки сна. Известно, что причиной нарколепсии является потеря орексинергических нейронов, особенно значительная при нарколепсии 1-го типа (с катаплексией); при болезни Паркинсона также происходит их постепенное разрушение. Недавно полученные данные, включающие появление новых случаев нарколепсии после вакцинации антисывороткой H1N1 в Финляндии и других странах, подтверждают природу нарколепсии как аутоиммунного заболевания. Орексинергические нейроны играют важнейшую роль в координации активности аминергических систем головного мозга, интегрируя поступающие циркадианно-оптические импульсы, с одной стороны, и нутрицонно-метаболические — с другой. Результаты недавно проведенного исследования [14] показали, что длительная оптогенетическая активация орексинергических нейронов мышей повышает активность оси гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников и вызывает стрессовое поведение.

При черепно-мозговой травме у большинства больных отмечается резкое снижение уровня орексина в ЦСЖ, сочетающееся с нарушением бодрствования, но если больной выздоравливает, в течение полугода уровень этого пептида восстанавливается, хотя нарушения могут сохраняться. Возможно, это связано с необратимыми разрушениями гистаминергических нейронов при многих видах травм [14].

При болезни Альцгеймера, как и при болезни Паркинсона, характерными нарушениями бодрствования и сна являются инсомния, фрагментация ночного сна и избыточная дневная сонливость. Известно поражение при этом заболевании таких центров бодрствования, как холинергический (базальные отделы лобных долей) и норадренергический (голубое пятно). Была обнаружена важнейшая роль орексинергических нейронов в патогенезе этого заболевания. Нарастание уровня орексина в ЦСЖ пациентов с болезнью Альцгеймера является предвестником нарушения цикла бодрствование—сон и когнитивных способностей [14].

Аминергические нейроны продуцируют гистамин, серотонин, норадреналин. Гистаминергические нейроны, тела которых локализованы в области туберомамиллярных ядер (ТМЯ) заднего гипоталамуса, серотонинергические нейроны, расположенные в дорсальном ядре шва, и норадренергические — в области голубого пятна ствола головного мозга, характеризуются тесными скоплениями относительно немногочисленных клеток с необычайно обширными восходящими и нисходящими проекциями. Восходящие проекции достигают таламуса, гипоталамуса, базальных ядер переднего мозга и неокортекса. Нисходящие — проецируются на черепные ядра висцеромоторных и соматомоторных нервов. По своим характеристикам вышеупомянутые нейроны относятся к так называемой группе «REM-off»: они тонически разряжаются в бодрствовании, постепенно замедляют частоту разрядов по мере углубления медленного сна и полностью (или почти полностью) прекращают свою активность в фазе быстрого сна. Те препараты, которые способствуют выделению этих трех аминергических медиаторов или тормозят их обратный захват, являются активирующими и подавляют сон. А антагонисты постсинаптических рецепторов этих медиаторов проявляют седативные свойства. Обладая множественными взаимными связями, аминергические системы ствола формируют самоорганизующуюся

сеть, своего рода оркестр, в котором орексинергические (гипокретинергические) нейроны играют роль дирижера, а гистаминергические — первой скрипки [3, 5, 15, 16].

Характерные морфологические особенности гистаминергических нейронов: несколько тонких первичных дендритов с перекрывающимися ветвлениями и малыми аксодендритными синаптическими контактами, а также тесный контакт этих дендритов с глией, их проникновение через эпендиму и контакты с ЦСЖ для секреции в нее и получения из нее различных регуляторных веществ. Биохимической особенностью гистаминергических нейронов является необычайное разнообразие маркеров нейротрансмиттерных систем, таких как глутаматдекарбоксилаза (фермент синтеза ГАМК); аденозиндеаминаза (цитопластический фермент, участвующий в инактивации аденозина); множество пептидов: галанин (пептид, солокализующийся с ГАМК и со всеми моноаминами), (Met^5)enkephalyl-Arg^6Phe^7 (пептид, выщепляющийся из белка проэнкефалин-А), субстанции П, тиролиберин и натрий-уретический пептид головного мозга. Также нейроны ТМЯ содержат фермент моноаминоксидаза-В, который деаминирует теле-метилгистамин, основной метаболит гистамина в головном мозге. Наконец, эти нейроны могут захватывать и декарбоксилировать экзогенный 5-окситриптофан (предшественник серотонина), синтезируемый другими клетками. Наличие столь многих сотрансмиттерных функций у одних и тех же нейронов является уникальным свойством ТМЯ. Подобно большинству других активирующих систем, гистаминергическая система ТМЯ устроена по древовидному принципу: небольшое количество крупноклеточных (25—35 мкм) нейронов (в головном мозге человека — 64 тыс.) иннервируют миллиарды клеток новой, древней коры и подкорковых структур за счет колоссального ветвления своих немиелинизированных аксонов (каждый аксон образует сотни тысяч ответвлений). Восходящие волокна ТМЯ образуют два пути: латеральный (через латеральный пучок переднего мозга) и перивентрикулярный, объединяющиеся в диагональной полоске Брока в общую проекцию (в основном ипсилатеральную) на многочисленные структуры переднего мозга, включая кору, обонятельную луковицу, гиппокамп, хвостатое ядро, *n. accumbens*, бледный шар и миндалевидный комплекс. Насыщенную иннервацию со стороны нейронов ТМЯ имеют также многие гипоталамические ядра: супрахиазмальное, супраоптическое, полукружное, вентромедиальное [3, 5, 15—17].

Наиболее мощные восходящие проекции направляются в нейрогипофиз, в близлежащие дофаминергические области вентральной покрышки и компактной части черной субстанции, в базальные отделы лобных долей (крупноклеточные ядра безымянной субстанции, содержащие ацетилхолин, глутамат и ГАМК), в стриатум, неокортекс, гиппокамп, миндалину и таламические ядра средней линии, а нисходящие — в мозжечок, мост, продолговатый и спинной мозг, включая ядра черепных нервов (тройничного нерва), центральное серое вещество, бугры четверохолмия, черную субстанцию, голубое пятно, дорсальное ядро шва. Кроме того, показана реципрокная связь супрахиазменных ядер и ТМЯ [3, 5, 15—17].

В свою очередь гистаминергические нейроны ТМЯ получают афференты от инфралимбической коры, латеральной области перегородки, септально-диагонального комплекса, гиппокампа, преоптической области переднего гипоталамуса, адренергических клеток С1—С3, норадренергических нейронов А1—А3 и серотонинергических клеток В5—В9 (вентролатеральная и дорсомедиальная части продолговатого мозга, дорсальное ядро шва). Наиболее мощные тормозные (ГАМК/галанинергические) проекции на ТМЯ исходят из так называемого центра сна (вентролатеральная преоптическая область), а возбудительные — от орексин/гипокретинергических нейронов в латеральном гипоталамусе. Интересно, что лишь одиночные волокна достигают ТМЯ от норадренергических клеток голубого пятна и дофаминергических нейронов вентральной покрышки среднего мозга (VTM) и компактной части черной субстанции. Однако при болезни Паркинсона, связанной с разрушением дофаминергической передачи, наблюдается двукратное повышение концентрации гистамина, поступающего из ТМЯ в компактную часть черной субстанции и ее проекцию — бледный шар [3, 5, 15—17].

Максимальная частота разрядов орексиновых нейронов, как и аминергических, наблюдается в состоянии активного бодрствования, а минимальная (нулевая) частота — в фазе быстрого сна. Активация гистаминовых нейронов — одна из важнейших функций орексинергической системы. Однако гистаминовые нейроны, по-видимому, не влияют непосредственно на возбудимость орексиновых нейронов, так что прямое взаимодействие этих двух систем носит односторонний характер. Оба медиатора (гистамин и орексин) действуют синергично, играя уникальную роль в поддержании бодрствования [3, 5, 15—17].

Тесное взаимодействие в регуляции бодрствования осуществляется между гистаминергическими и двумя другими аминергическими системами — норадренергическими и серотонинергическими. Все их нейроны относятся к группе «waking-on», они активны только в бодрствовании, резко снижают частоту импульсации в медленном сне и полностью прекращают ее в быстром. Детали этого взаимодействия изучены недостаточно, но опыты на мутантных собаках — «нарколептиках» [1, 14] показывают,

что именно гистаминергические нейроны, по-видимому, ответственны за элементы «сознания», связанные с таламо-кортикальной и другими системами переднего мозга, в то время как норадренергические и серотонинергические клетки в большей степени связаны с поддержанием мышечного тонуса во время бодрствования.

Интересным свойством всех гистаминергических рецепторов является их высокая так называемая «коститутивная» активность, то есть спонтанная активность в отсутствие гистамина. Эта активность играет важную регуляторную роль в мозге, участвуя в регуляции сна-бодрствования и когнитивных функций путем модуляции выброса или синтеза гистамина и других нейропередатчиков. Уже несколько обратимых агонистов H_3-рецепторов, способных ее блокировать, проходят клинические испытания на больных шизофренией, эпилепсией, нарколепсией, ожирением и болезнью Альцгеймера [3, 5, 15—17].

Гистаминергическая система также играет важную роль в формировании нарколептического фенотипа, так как в ЦСЖ больных нарколепсией и первичной гиперсомнией содержание гистамина резко снижено или не определяется. Однако при посмертном вскрытии в головном мозге больных нарколепсией было обнаружено увеличение количества гистаминергических нейронов в результате, вероятно, действия компенсаторных процессов в ответ на потерю орексинергических клеток. Хотя сама нарколепсия связана с недостаточностью орексиновой передачи, в экспериментальных исследованиях было показано, что во время катаплексических приступов активность гистаминергических нейронов сохраняется, в то время как серотонинергических — резко снижается, а норадренергических — прекращается. При этом антагонисты рецепторов H_3 снижают избыточную сонливость и катаплектические приступы, блокируя, по-видимому, тормозные ауторецепторы, обеспечивающие отрицательную обратную связь, что приводит к увеличению выброса гистамина в синаптические щели. Несколько веществ такого рода проходит клинические испытания в качестве лекарственных средств для лечения нарколепсии [3, 5, 15—17].

Кроме того, 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 рецепторов H_1 и H_2, вследствие чего с успехом применяется для лечения бессонницы у пожилых больных. Наоборот, избыточная сонливость может быть подавлена введением антагонистов рецепторов H_3. Таким образом, гистаминергическая система представляет собой важнейшую мишень для разработки новых лекарственных препаратов, необходимых для лечения, в частности, нарколепсии и болезни Паркинсона [4, 13, 15, 18].

Дофаминергические нейроны, вовлеченные в регуляцию цикла бодрствование—сон, расположены в компактной части черной субстанции и прилежащей области вентральной покрышки. На уровне проекции дофаминергических нейронов в стриатуме эффекты разнообразны: в прилежащем ядре перегородки (*n. accumbens*) находятся активирующие рецепторы, участвующие в механизмах пробуждения и бодрствования, а дофаминергическая передача в наружной части бледного шара участвует в регуляции медленного сна. Кроме того, важный дофаминергический центр бодрствования обнаружен в вентральной части околоводопроводного серого вещества. Инактивация дофамина в головном мозге происходит главным образом за счет его обратного захвата белком-транспортером. Психостимуляторы (амфетамины и модафинил) блокируют этот белок, подавляя обратный захват дофамина. Таким образом, глобальный эффект дофамина при системном введении является активирующим. А антипсихотики (антагонисты дофаминергических рецепторов) проявляют седативные свойства [3, 11, 14, 17, 19—21].

Нарушение дофаминергической передачи происходит при таких патологиях, как болезнь Паркинсона, синдром беспокойных ног и избыточная дневная сонливость. Это подтверждается клинико-фармакологическими данными. Например, синдром беспокойных ног эффективно лечится агонистами дофамина, а его антагонисты ухудшают симптоматику. В то же время нейросканирование (позитронно-эмисссионное — ПЭТ, однофотонное — SPECT) дофаминового переносчика и насыщенности дофаминергических рецепторов у больных с синдромом беспокойных ног не дало однозначных результатов. Предполагается, что нейроанатомические пути, вовлеченные в синдром беспокойных ног, включают в себя так называемое диэнцефально-спинальное скопление дофаминергических нейронов (А11). Эти клетки, имеющие тесные связи с циркадианным осциллятором в супрахиазмальном ядре и участвующие в антиноцицептивных реакциях, образуют сравнительно мало изученный нисходящий проводящий путь, которы интегрирует подкорковые воздействия на спинной мозг [14].

Как известно, при болезни Паркинсона происходит дегенерация дофаминергической нигростриатной системы. Фармакологические данные подтверждают роль этой системы в поддержании нормального бодрствования, так как именно недостаточность дофаминергической системы является, вероятно, причиной развития избыточной дневной сонливости. Кроме того, на поздних стадиях болезни Паркинсона развитие гиперсомнии связано также с разрушением орексинергической системы [3, 11, 14, 17, 19—21].

Холинергические нейроны расположены в дорсолатеральной части понтомезенцефалической ретикулярной формации, включая области педункулопонтинной и латеродорсальной покрышки, а также в базальных отделах лобных долей. Холинергические нейроны в педункулопонтинной и латеродорсальной покрышке проецируются главным образом в таламус и гипоталамус, а клетки базальных отделов лобных долей — в лимбику и неокортекс. Холинергические нейроны обеих групп относятся к типу «REM-waking-on» — они интенсивно разряжаются и в бодрствовании, и в быстром сне, но постепенно замолкают по мере углубления медленного сна. Холинергические нейроны в базальных отделах лобных долей участвуют в генерации гамма-ритма ЭЭГ при поведенческой активации. Оптогенетические опыты показали, что лазерная стимуляция нейронов базальных отделов лобных долей во время медленного сна вызывает коротколатентное поведенческое и ЭЭГ-пробуждение [3, 14, 18, 20, 22—24].

Отдельные скопления глутаматергических нейронов разбросаны по ретикулярной формации среднего мозга и моста. Наиболее важное из них находится в области прецерулярного/парабрахиального ядра, откуда моносинаптические проекции достигают области базальных отделов лобных долей. Недавние исследования подтвердили исключительную роль, которую играет эта система в поддержании бодрствования и сознания не только у модельных животных, но и у человека. Глутаматергические нейроны, как и холинергические, относятся к типу «REM-waking-on» и участвуют в регуляции не только бодрствования, но и быстрого сна [3, 7, 14, 25, 26].

Таким образом, отдельные части ретикулярной восходящей активирующей системы, которые выделяют такие передатчики, как глутамат, ацетилхолин, орексин и катехоламины (дофамин, гистамин, серотонин, норадреналин), обнаруженные экспериментальными методами на модельных объектах, получили полное подтверждение в неврологических и визуализационных исследованиях на человеке. Эти данные, полученные фундаментальной наукой, являются необходимой базой для изучения таких заболеваний, как нарколепсия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и черепно-мозговая травма [3, 5, 14, 15, 17, 21, 23, 27].

При переходе к медленному сну («царству ГАМК») все эти молекулы быстро исчезают из межклеточной среды мозга и заменяются основным тормозным медиатором головного мозга (ГАМК), концентрация которого нарастает по мере углубления медленного сна [3, 20].

Исключительным своеобразием отличается биохимическая среда головного мозга в фазе быстрого сна. Высокий уровень ацетилхолина и глутамата сочетается с полным отсутствием орексина (гипокретина) и мозговых аминов — норадреналина, серотонина и гистамина, за исключением дофамина, концентрация которого может даже превышать таковую в бодрствовании. Появляется новый медиатор — пептид МКГ, опосредующий гипоталамо-понтинный уровень регуляции быстрого сна. Выделение ГАМК в целом значительно снижается, но сохраняется высоким в местах скопления орексинергических (срединный гипоталамус), гистаминергических (туберомаммиллярные ядра заднего гипоталамуса), серотонинергических (дорсальные ядра шва) и норадренергических (голубое пятно) нейронов. В этих системах ГАМКергические нейроны играют роль замка, препятствующего деполяризации этих клеток в течение всего периода быстрого сна [2, 3, 14, 21, 26].

Столь радикальная смена биохимической среды головного мозга в цикле бодрствование—сон сочетается с глобальными изменениями в работе большинства нейрональных систем, детально изложенными в ряде обзоров [1—3, 5, 14, 17, 20, 21, 23, 26—28], и, соответственно, радикальными психическими изменениями у человека. В этой связи опирающаяся на фундаментальную сомнологию медицина сна приобретает все большую социальную значимость, поскольку серьезные расстройства циркадианного ритма и нарушения сна отмечаются как при психических, так и нейродегенеративных заболеваниях [29].

Работа поддержана грантом РНФ (проект №17-15-01433).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ковальзон В.М. *Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование-сон*. М.: Бином. Лаборатория знаний; 2011. [Kovalzon VM. *Basics of somnology. Physiology and neurochemistry of the sleep-wakefulness cycle*. M.: Binom. Laboratoria znaniy; 2011. (In Russ.)].
2. Ковальзон В.М. Мозг и сон: от нейронов — к молекулам. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2013;62(1):48-60. [Kovalzon VM. Brain and sleep: from neurons — to the molecules. *J Hjgh Nerv Activ*. 2013;62(1):48-60. (In Russ.)]. https://doi.org/10.7868/S0044467713010073
3. Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна. В кн.: *Сомнология и медицина сна. Избранные лекции.* Под ред. Левина Я.И., Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2013. [Kovalzon VM. Neurophysiology and neurochemistry of sleep. In: Levin YaI, Poluektov MG, eds. *Somnology and sleep medicine, Selected lectures*. M.: Medforum; 2013. (In Russ.)].
4. Liblau RS, Vassalli A, Seifinejad A, Tafti M. Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy. *Lancet Neurol*. 2015;14:318-328. Accessed February 13, 2017. Available at: http://www.thelancet.com/neurology

5. Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна. В кн.: *Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина.* Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016. [Kovalzon VM. Neurophysiology and neurochemistry of sleep. In: Poluektov M.G., ed. *Somnology and sleep medicine. National handbook in memory of AM Vein and YaI Levin*. M.: Medforum; 2016. (In Russ.)].

6. Tsujino N, Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. *Front Behav Neurosci*. 2013;7;28. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.0 0 028

7. Richter C, Woods IG, Schier AF. Neuropeptidergic control of sleep and wakefulness. *Annu Rev Neurosci*. 2014;37:503-531. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150447

8. Gao X-B, Hermes G. Neural plasticity in hypocretin neurons: the basis of hypocretinergic regulation of physiological and behavioral functions in animals. *Front Syst Neurosci*. 2015;9:142. https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00142

9. Torterolo P, Lagos P, Monti JM. Melanine-concentrating hormone — a new sleep factor? *Front Neurosci*. 2011;2;14. https://doi.org/10.3389/fneur.2011.0 0 014

10. Konadhode RR, Pelluru D, Shiromani PJ. Neurons containing orexin or melanin concentrating hormone reciprocally regulate wake and sleep. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2015;8;244. https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00244

11. Ковальзон В.М., Завалко И.М. Цикл бодрствование—сон и болезнь Паркинсона. *Нейрохимия*. 2013;30(3):193-206. [Kovalzon VM, Zavalko IM. The neurochemistry of the sleep—wakefulness cycle and Parkinson's disease. *Neurochemical Journal*. 30(3):193-206]. https://doi.org/10.7868/S1027813313030060

12. Ковальзон В.М. Роль орексинергической системы мозга в регуляции бодрствования и сна. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства-4»*. 2016;19:6-14. [Kovalzon VM. The role of Orexin/Hypocretin System of the Brain in the Regulation of Wakefulness and Sleep. *Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry.* Special Issue «*Sleep and Sleep Disorders*-4». 2016;19:6-14. (In Russ.)].

13. Li S-B, Giardino WJ, de Lecea L. Hypocretins and Arousal. *Curr Topics Behav Neurosci*. 2016. https://doi.org/10.1007/7854_2016_58

14. Lim MM, Szymusiak R. Neurobiology of Arousal and Sleep: Updates and Insights Into Neurological Disorders. *Curr Sleep Medicine Rep*. 2015;1:91-100. https://doi.org/10.1007/s40675-015-0013-0

15. Ковальзон В.М., Стрыгин К.Н. Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства»*. 2013;12:8-15. [Kovalzon VM, Strygin KN. Neurochemical mechanisms of the regulation of sleep and wakefulness: the role of histamine receptors blockers in the treatment of insomnia. *Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry. Special issue «Sleep and sleep disorders»*. 2913;12:8-15. (In Russ.)].

16. Williams RH, Chee MJS, Kroeger D, Ferrari LL, Maratos-Flier E, Scammell TE, Arrigoni E. Optogenetic-Mediated Release of Histamine Reveals Distal and Autoregulatory Mechanisms for Controlling Arousal. *The Journal of Neuroscience*. 2014;4(17):6023-6029. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4838-13.2014

17. Haas HL, Lin J-S. Waking with the hypothalamus. *Pflugers Arch — Eur J Physiol*. 2012;463:31-42. https://doi.org/10.1007/s00424-011-0996-4

18. Ковальзон В.М., Долгих В.В. Регуляция цикла бодрствование—сон. *Неврологический журнал*. 2016;21(6):316-322. [Kovalzon VM, Dolgikh VV. Regulation of sleep—wakefulness cycle. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)*. 2016;21(6):316-322. (In Russ.)]. https://doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-6-316-322

19. 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. [Kovalzon VM, Zavalko IM, Dorokhov VB. Parkinson's disease, dopaminergic system of the brain and sleep regulation. In: Ugrumov M.V., ed. *Neurodegenerative diseases: from genome to the entire organisms*. V.1. M.: Nauchnyi Mir; 2014. (In Russ.)].

20. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* 2012;92:1087-1187. https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2

21. Schwartz MD, Kilduff TS. The Neurobiology of Sleep and Wakefulness. *Pyiatr Clin N Am*. 2015;38(4):615-644. https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.07.002

22. Garcia-Rill E, Luster B, Mahaffey S, Bisagno V, Urbano FJ. Pedunculopontine arousal system physiology — Implications for insomnia. *Sleep Science*. 2015;8:92-99. https://doi.org/org/10.1016/j.slsci.2015.06.002

23. Kanda T, Tsujino1 N, Kuramoto E, Koyama Y, Susaki EA, Chikahisa S, Funato H. Sleep as a biological problem: an overview of frontiers in sleep research. *J Physiol Sci*. 2016;66:1-13. https://doi.org/10.1007/s12576-015-0414-3

24. Xu M, Chung S, Zhang S, Zhong P, Ma C, Chang W-C, Weissbourd B, Sakai N, Luo L, Nishino S, Dan Y. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nature Neuroscience*. 2015;18:1641-1647. https://doi.org/10.1038/nn.4143

25. Kaur S, Pedersen NP, Yokota S, Hur EE, Fuller PM, Lazarus M, Chamberlin NL, Saper CB. Glutamatergic Signaling from the Parabrachial Nucleus Plays a Critical Role in Hypercapnic Arousal. *The Journal of Neuroscience*. 2013;33(18):7627-7640. doi:10.1523/JNEUROSCI.0173-13.2013

26. Weber F, Dan Y. Circuit-based interrogation of sleep control. *Nature*. 2016;538:1-59. https://doi.org/10.1038/nature197735

27. Krone L, Frase L, Piosczyk H, Selhausen P, Zittel S, Jahn F, Kuhn M, Feige B, Mainberger F, Klöppel S, Riemann D, Spiegelhalder K, Baglioni C, Sterr A, Nissen C. Top-down control of arousal and sleep: Fundamentals and clinical implications. *Sleep Medicine Reviews*. 2017;31:17-24. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.12.005

28. Ковальзон В.М. Роль гистаминергической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствование-сон. *Физиология человека*. 2013;39(6):13-23. [Kovalzon VM. The role of histaminergic system of the brain in the regulation of sleep—wakefulness cycle. *Human Physiology*. 2013;39(6):574-583]. https://doi.org/10.7868/S0131164613060088

29. Luyster FS, Strollo PJ, Zee PC, Walsh J.K. Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012;35(6):727-734. http://dx.doi.org/10.5665/sleep.1846