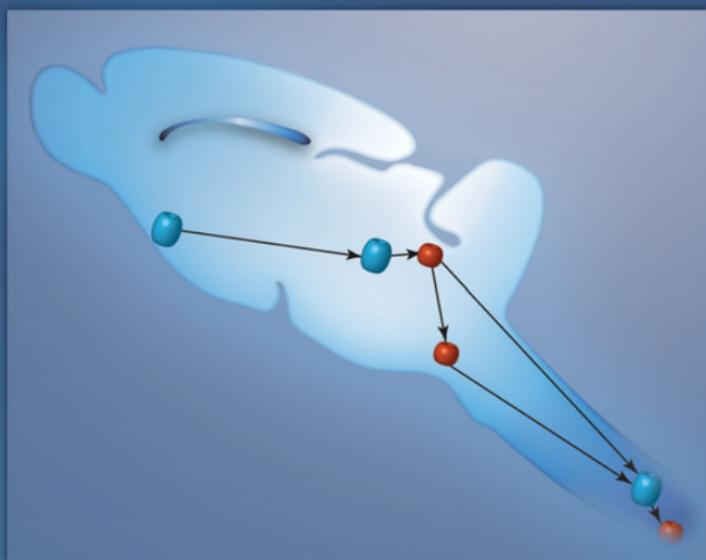


В. М. Ковальзон

ОСНОВЫ СОМНОЛОГИИ



ЛАБОРАТОРИЯ

ПИЛОТ

УДК 57
ББК 28.7
К56

Для рисунка на обложке использована модель Сайпера—Люппи из Lu et al., 2006

Ковальзон В. М.

К56 Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование–сон» [Электронный ресурс] / В. М. Ковальзон. — 4-е изд. (эл.). — Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 274 с.). — М. : Лаборатория знаний, 2017. — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10".

ISBN 978-5-00101-441-6

На основе новейших данных впервые на русском языке рассмотрены следующие вопросы, связанные с регуляцией цикла «бодрствование–сон»: феноменология и дефиниции; анатомия, физиология и нейрохимия соответствующих мозговых систем; организация внутрисуточных «биологических часов» организма; взаимодействие циркадианных и гомеостатических механизмов; молекулярно-генетические механизмы; эволюция сна; депривация сна; сон и память; сон и гормоны; роль пептида DSIP в регуляции сна. Каждая глава представляет собой краткое введение в данную проблему, снабженное списком рекомендуемых англоязычных обзорных теоретических работ. В приложении приводятся шесть кратких очерков по истории сомнологии.

Книга предназначена для научных работников и преподавателей вузов и может быть использована в качестве учебного пособия для студентов и аспирантов, специализирующихся в области физиологии, психофизиологии и психоневрологии.

УДК 57
ББК 28.7

Деривативное электронное издание на основе печатного аналога: Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование–сон» / В. М. Ковальзон. — 3-е изд. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. — 239 с. : ил., [32] с. цв. вкл. — ISBN 978-5-9963-1204-7.

В соответствии со ст. 1299 и 1301 ГК РФ при устранении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации

ISBN 978-5-00101-441-6

© Лаборатория знаний, 2015

Глава 1

Феноменология и дефиниция сна

Поведение млекопитающих, включая человека, состоит из двух чередующихся периодов — активности и покоя. В период активности происходит обучение и реализация врожденных и приобретенных видов поведения, а в состоянии покоя организм может находиться в одном из трех следующих состояний: спокойного бодрствования, обычного (медленного или медленноволнового) и парадоксального (быстрого) сна (рис. 1.1). Для идентификации состояния визуального наблюдения обычно недостаточно — необходимо регистрировать как минимум три электрофизиологических параметра — электрическую активность коры большого мозга (ЭЭГ), глаз (ЭОГ) и мышц шеи (ЭМГ). ЭЭГ, ЭОГ и ЭМГ — это главные «три источника» получаемой сомнологами информации.

Цикл ночного сна — это полуторачасовой (у взрослого человека) период, за время которого спящий последовательно проходит 4 стадии, начиная от дремоты (стадия 1) и заканчивая наиболее глубоким, так называемым «дельта-сном» (стадии 3 и 4), составляющие в сумме фазу обычного (медленного, медленноволнового) сна, которая затем резко сменяется фазой парадоксального (быстрого) сна. В фазе быстрого сна человек видит сны. После окончания фазы быстрого сна начинается новый цикл сна, либо человек

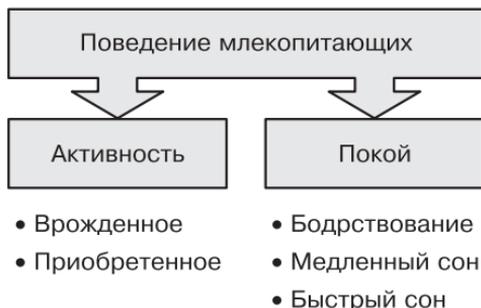


Рис. 1.1. Поведение млекопитающих (схема)

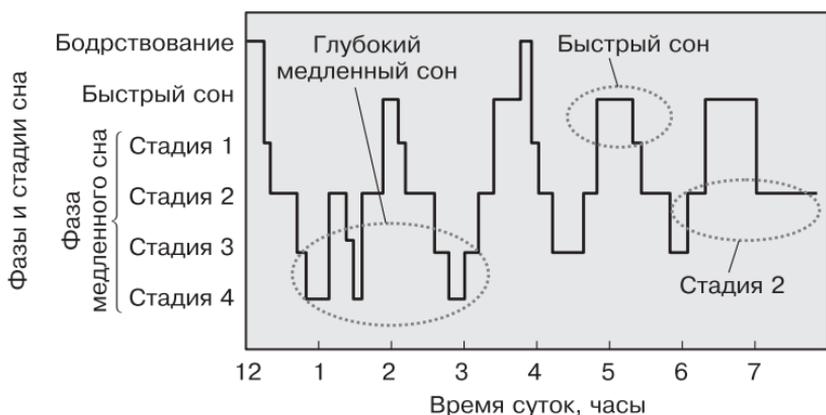


Рис. 1.2. Гипнограмма. Циклы, фазы и стадии ночного сна человека (см. цветную вклейку 1, рис. 1).

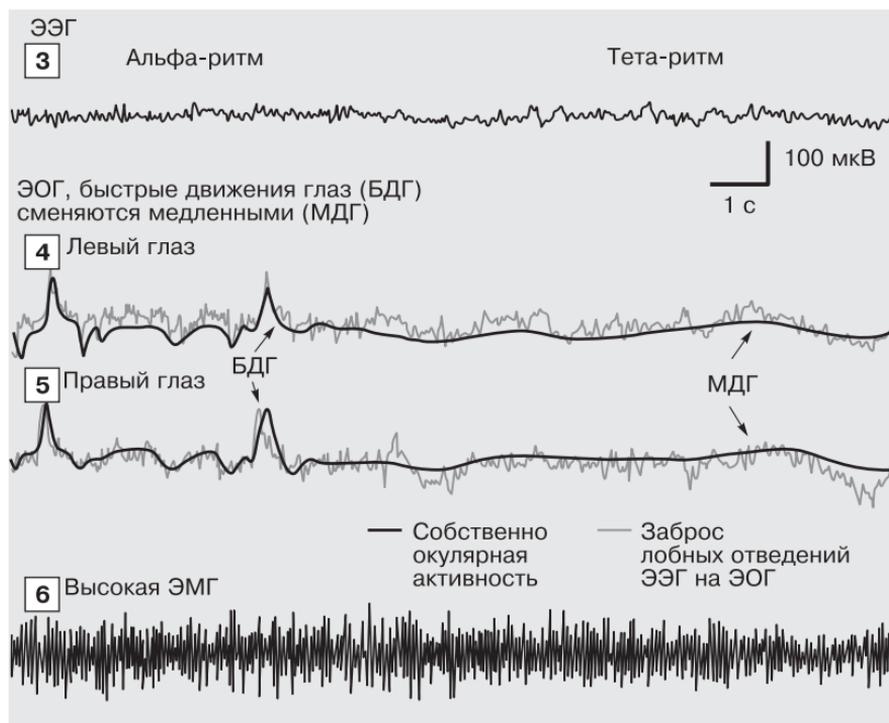


Рис. 1.3. Переход от спокойного бодрствования к стадии 1. На ЭЭГ отмечены и альфа-, и тета-ритм; на ЭОГ — быстрые движения глаз, переходящие в медленные; на ЭМГ — высокий мышечный тонус (см. цветную вклейку 1, рис. 2).

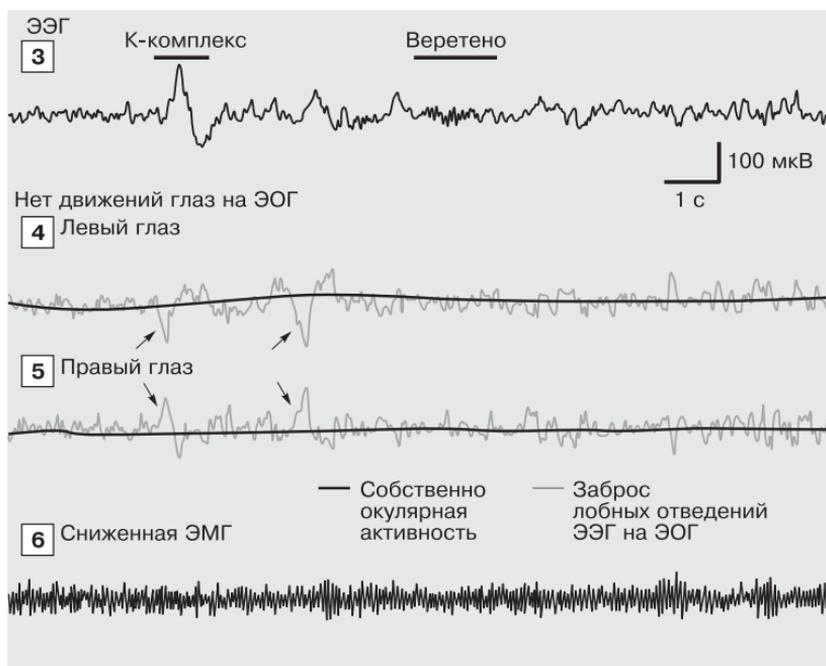


Рис. 1.4. Стадия 2. На ЭЭГ отмечены К-комплекс и веретено; на ЭОГ — проникновение ЭЭГ лобных отведений; на ЭМГ — пониженный мышечный тонус (см. цветную вклейку 1, рис. 3).

пробуждается. За ночь человек «проходит» через 4–6 циклов сна. Циклы сна неодинаковы по своей структуре: в первую половину ночи преобладает глубокий дельта-сон, а под утро — легкий сон (стадия 2) и фаза быстрого сна (рис. 1.2).

Каждая стадия фазы медленного сна и фаза быстрого сна имеют свои характерные электрографические черты, по которым их можно опознать у людей и животных. Так, бодрствование характеризуется низковольтной быстрой неорганизованной активностью, которая при расслаблении сменяется у некоторых людей альфа-ритмом 8–12 Гц; для стадии 1, переходной между бодрствованием и сном, характерны тета-волны в ЭЭГ — небольшие волны частотой 3–7 Гц (рис. 1.3); для стадии 2 — легкого, поверхностного сна — веретёна и К-комплексы (12–14 Гц, рис. 1.4, 1.5), для дельта-сна — глубокого сна — высоковольтные медленные (дельта) волны (0,5–2 Гц, рис. 1.6, 1.7). В быстром сне ЭЭГ мало отличается от бодрствования, хотя иногда видны небольшие пилообразные разря-

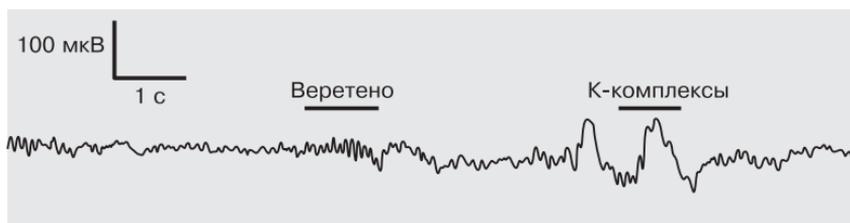


Рис. 1.5. Отдельно — ЭЭГ феномен. Веретено и К-комплексы в ЭЭГ ночного сна человека (см. цветную вклейку 1, рис. 4).

ды, которые в бодрствовании не присутствуют, и главное, при этом отмечается характерная активность в ЭОГ — быстрые движения глаз, которые никогда не встречаются в фазе медленного сна (поэтому быстрый сон называют еще сном с быстрыми движениями глаз), а также полное исчезновение активности в ЭМГ (рис. 1.8).

Так что такое сон? Для чего он нужен организму? Вопрос о функциональном назначении этого столь обыденного состояния

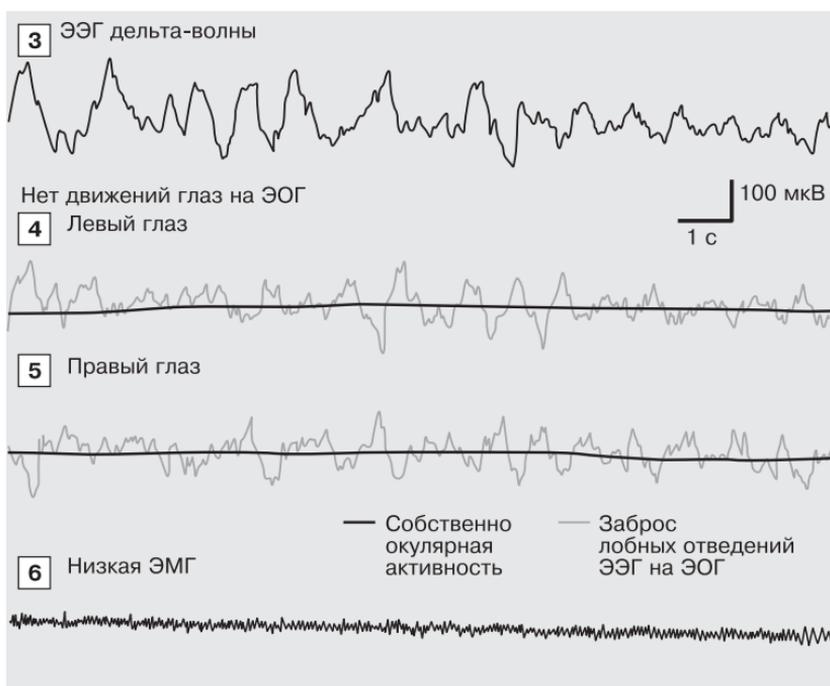


Рис. 1.6. Дельта-сон: стадии 3 и 4. На ЭОГ отмечено отсутствие движений глаз, на ЭМГ — низкий мышечный тонус (см. цветную вклейку 1, рис. 5).

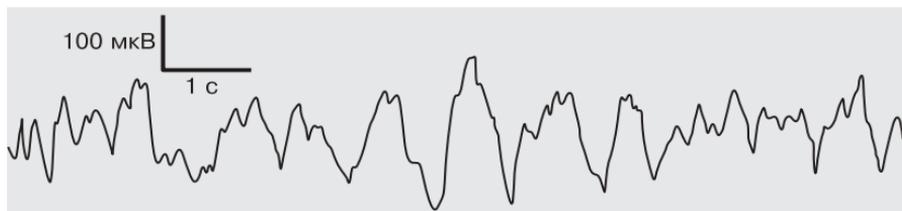


Рис. 1.7. Отдельно — ЭЭГ-феномен. Дельта-волны в ЭЭГ ночного сна человека (см. цветную вклейку 1, рис. 6).

кажется настолько наивным, что даже не требует раздумий для ответа: разумеется, для отдыха! Однако такой ответ порождает цепочку новых вопросов: что такое отдых? почему этот отдых столь продолжителен? почему он столь сложно организован? почему он приурочен к определенным периодам суток? почему для отдыха

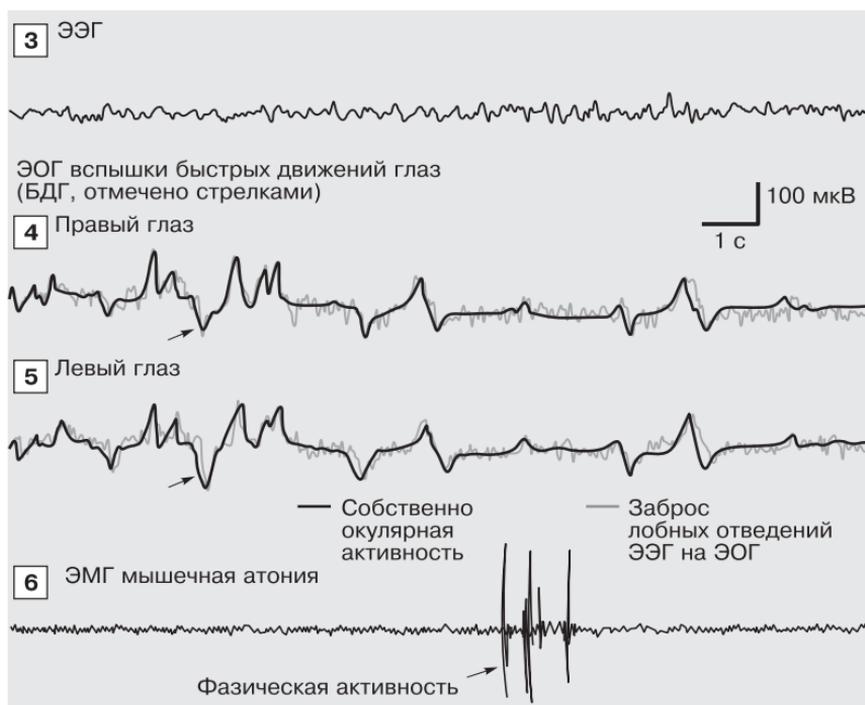


Рис. 1.8. Быстрый сон. На ЭОГ отмечены всплески быстрых движений глаз, на ЭМГ — отсутствие мышечного тонуса и фазическая активность (подергивания) (см. цветную вклейку 1, рис. 7).

недостаточно телесного покоя, а необходимо еще и выключение органов чувств, что, казалось бы, резко повышает уязвимость по отношению к неблагоприятным факторам среды? почему человек и другие теплокровные животные, у которых «постоянство внутренней среды является залогом свободной жизни» (Клод Бернар), вынуждены, подобно своим холоднокровным предкам, каждые сутки на несколько часов впадать в состояние неподвижности и ареактивности (Латаш, Ковальзон, 1975)?

На протяжении многих столетий сон рассматривался именно по этим внешним поведенческим проявлениям: как состояние покоя и пониженной реактивности. Такому подходу не смогло помешать даже формирование представлений о двух принципиально отличных как друг от друга, так и от бодрствования, состояний «внутри» естественного сна (медленной и быстрой фаз), произошедшее в конце 1950-х — начале 1960-х годов под влиянием главным образом работ В. Демента (США) и М. Жуве (Франция). До сих пор многие исследователи поддерживают идею обеспечения соматического отдыха как одну из функций медленного сна, быстрому сну отводятся «охранительные», «сторожевые» функции. Однако, начиная с последней четверти XX века, стало накапливаться все большее количество фактов первостепенной важности, которые не укладывались в эти и подобные им представления (Мухаметов, 1986; Ротенберг, 1982; Lyamin et al., 2008).

Одной из очевидных характеристик сна является неподвижность. Однако у теплокровных неподвижность сопровождает не только сон, но и целый ряд различных физиологических состояний. Например, многие животные часть времени суток проводят в состоянии спокойного бодрствования, внешне неотличимом от поведенческого сна. Например, каспийские тюлени на суше более половины суток пребывают в состоянии неподвижности с закрытыми глазами, а весь сон (включая дремоту) не превышает у них 15% времени. Северные морские котики на суше $\frac{2}{3}$ времени находятся в состоянии полной неподвижности в типично сонных позах с закрытыми глазами, но только половина этого периода приходится на физиологический сон (Мухаметов, 1986; Lyamin et al., 2008). Кроме того, обездвиженность характерна и для торпидных состояний: гибернации, летнего и зимнего оцепенения (Пастухов, 1986). В то же время по крайней мере у одного вида млекопитающих — дельфина-азовки — сон протекает без всякого снижения двигательной активности: животное круглые сутки плавает в бас-

сейне в ту или другую сторону; на этом фоне может наблюдаться двусторонняя десинхронизация ЭЭГ (бодрствование), двусторонняя поверхностная синхронизация (легкий сон) и односторонняя дельта-синхронизация (глубокий сон дельфина) (Мухаметов. 1986; Lyamin et al., 2008). Эти примеры говорят о том, что, как сон не является синонимом соматического покоя, так и телесный отдых не является необходимым элементом физиологического сна.

Обратимся к клиническим наблюдениям. В. С. Ротенберг и В. И. Кобрин (1985) изучали сон у больных с гипо- и акинезией. Из-за атрофии мышечной системы эти больные в течение многих лет находились на искусственном дыхании в состоянии полной неподвижности. Однако никакой патологии сна у них не отмечалось: и дельта-сон, и быстрая фаза были хорошо выражены. Следовательно, у этих больных была полностью сохранена потребность в сне, хотя они вовсе не нуждались в соматическом «отдыхе».

Другой важной характеристикой сна является ареактивность, т. е. психическая заторможенность, отсутствие реакции на внешние стимулы. Но, во-первых, это — «апостериорный» признак сна, поскольку порог пробуждения можно определить, лишь разбудив животное или человека. Во-вторых, этот признак, так же как и неподвижность, не является достаточным, поскольку встречается и при других естественных состояниях, например при различных видах гибернации и оцепенения (Пастухов, 1986). Кроме того, пониженная реактивность характерна для целого ряда патологических состояний: фармакологического сна, наркоза, комы и пр.

Идентификация сна, его фаз и стадий производится на основе общепризнанных полиграфических критериев. Однако нет ни одного физиологического показателя, который можно было бы рассматривать, как достаточный для идентификации сна. Веретено и медленные волны дельта-сна, быстрые движения глаз и подергивания, характерные для быстрого сна, могут встречаться не только в условиях нормы, но и в патологии (Vertes, 1984). Под влиянием фармакологических препаратов также наблюдаются изменения в ЭЭГ, «имитирующие» определенные стадии сна. Даже совокупность отдельных признаков не всегда может оказаться достаточной для идентификации 30-секундного отрезка записи полиграммы, если неизвестно, что было *до* и *после* этого. Расхождение между поведением и ЭЭГ может отмечаться после более или менее длительных периодов депривации сна.

Какой же признак сна можно считать необходимым и достаточным условием? Вероятнее всего, таким признаком является

немонотонность, *ритмичность*. Ритмическое чередование совокупностей определенных феноменологических признаков (полиграфических картин) является, по-видимому, такой характеристикой сна, по которой его можно отличить от монотонных «сноподобных состояний». Соответственно, и критерием «нормальности» сна служит неизменность циклического чередования 1–4-й стадий медленного сна, завершающегося периодом быстрого сна. Такой подход позволяет дать новое определение сна. *Сон — это особое генетически детерминированное состояние организма гомеотермных (теплокровных) животных (млекопитающих и птиц), характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий.*

Итак, *циклы*, т.е. периоды 90-минутного (у взрослого человека) диурнального (внутрисуточного) ритма, *фазы* медленного и быстрого сна и *стадии 1–4* медленного сна — это те **три составные части**, «три кита», на которых покоится здание современной сомнологии (см. рис. 1.2).

Литература

- Латаш Л. П., Ковальзон В. М.* Сравнительно-физиологическим подход к изучению функций сна // Ж. эвол. биохим. и физиол. 1975. Т. 11. С. 11–19.
- Мухаметов Л. М.* Сравнительная физиология сна млекопитающих // Физиология человека и животных. Т. 31. Механизмы сна (Итоги науки и техники). М., 1986. С. 111–177.
- Пастухов Ю. Ф.* Сон и обездвиженность // Физиология человека и животных. Т. 31. Механизмы сна (Итоги науки и техники). М., 1986. С. 59–110.
- Lyamin O. I., Manger P. R., Ridgway S. H., Mukhametov L. M. et al.* Cetacean sleep: An unusual form of mammalian sleep // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2008. V. 32. P. 1451–1484.
- Rotenberg V. S., Kobrin V. I.* The structure of night sleep and cardiac rhythm in patients suffering for many years from hypo- and akinesia // Activ. nerv. sup. 1985. V. 27. P. 179–185.
- Vertes R. P.* Brainstem control of the events of REM sleep // Progr. Neurobiol. 1984. V. 22. P. 241–288.

Глава 2

Системные механизмы «бодрствования–сна»

В регуляции цикла «бодрствование–сон» на системном уровне принимают участие 4 группы механизмов головного мозга, каждая из которых имеет свою анатомию, физиологию, биохимию, эволюционную и онтогенетическую историю:

- 1) механизмы поддержания бодрствования;
- 2) механизмы медленного сна;
- 3) механизмы быстрого сна;
- 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.

Механизмы поддержания бодрствования

Со времен открытия Морuzzi и Мэгуном в конце 1940-х гг. ретикулярной формации ствола мозга стало ясно, что нормальное функционирование таламокортикальной системы мозга, обеспечивающее весь спектр сознательной деятельности человека, возможно только при наличии тонических мощных восходящих деполяризующих воздействий со стороны определенных подкорковых структур, называемых активирующими. Эти же структуры оказывают мощные *нисходящие* деполяризующие воздействия на мотонейроны спинного мозга, формируя фоновый мышечный тонус, без которого никакие произвольные движения невозможны. Тонус коры и мышечный тонус — ключевые факторы поведения и психических процессов, лежащие в основе всей управляющей деятельности центральной нервной системы.

Прямое изучение нейронов, вовлеченных в регуляцию «бодрствования–сна», проведенное во второй половине минувшего столетия, показало, что благодаря восходящей активации мембрана большинства кортикальных нейронов в бодрствовании деполяризована

на 5–15 мВ по сравнению с потенциалом покоя (–65/–70 мВ). Только в таком состоянии *тонической деполяризации* эти нейроны способны обрабатывать и отвечать на сигналы, приходящие к ним от других нервных клеток, как рецепторных, так и внутримозговых. Таких систем тонической деполяризации, или восходящей (а также нисходящей) активации мозга (их можно условно назвать «центрами бодрствования»), несколько — по-видимому, не менее десяти, расположены они на всех уровнях мозговой оси и выделяют различные химические медиаторы (рис. 2.1).

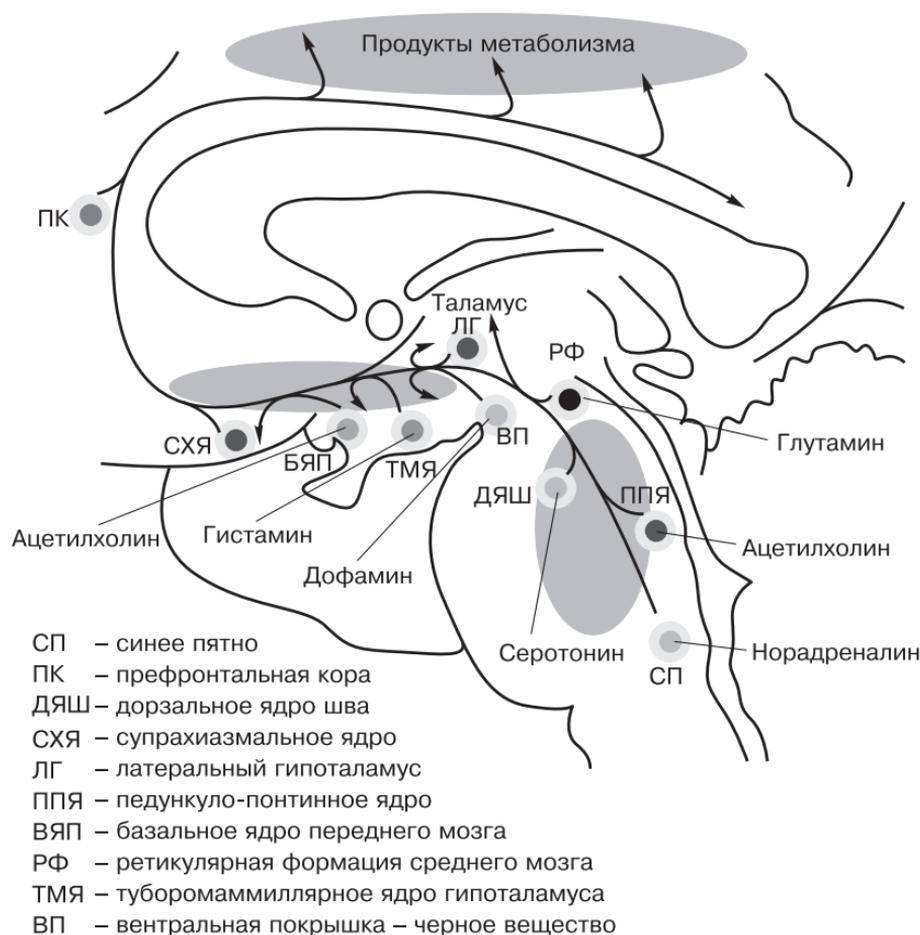


Рис. 2.1. «Центры бодрствования» в головном мозге человека (см. цветную вклейку 1, рис. 8).

Схематическое изображение сагиттального (вертикального продольного, по средней линии) среза мозга человека, на который нанесены области мозга и соответствующие нейротрансмиттеры, а также пути, вовлеченные в генерацию и поддержание бодрствования. Восходящие к коре мозга проекции начинаются в холинергических клетках мозга (синтезирующих нейротрансмиттер ацетилхолин), расположенных в области ствола мозга, называемой педункуло-понтинным ядром покрышки моста (ППЯ), и направляются дорзально (вверх, по стрелке) в таламус, активируя таламо-кортикальную систему. Кроме этого проекции от холинергических клеток ППЯ проходят вентрально (нижние стрелки) к базальным ядрам переднего мозга (БЯП), где также находятся холинергические клетки, переключающие активирующие сигналы к коре. Восходящие аминергические проекции ствола имеют своим источником норадренергические клетки (синтезирующие нейротрансмиттер норадреналин), находящиеся в области синего пятна (СП), а также серотонинергические нейроны (синтезирующие нейротрансмиттер серотонин) в дорзальных ядрах шва (ДЯШ). Они направляются как дорзально к таламусу для активации таламо-кортикальной нейронной сети, так и вентрально к гипоталамусу и базальным ядрам переднего мозга для активации таламо-кортикальных и базало-кортикальных сетей. Имеются и прямые проекции от групп аминергических клеток к коре. Проекции от глутаматергических клеток ствола мозга (синтезирующих нейротрансмиттер глутамат) в ретикулярной формации среднего мозга (РФ) простираются дорзально к таламусу для активации таламо-кортикальной системы и вентрально в гипоталамус, активируя гипоталамо-кортикальную сеть. Проекции от дофаминергических клеток (синтезирующих нейротрансмиттер дофамин) в области вентральной покрышки среднего мозга и компактной части черного вещества (ВП) также достигают таламуса, гипоталамуса и базальных ядер переднего мозга, активируя таламо-кортикальные, гипоталамо-кортикальные и базало-кортикальные нейронные сети. Эти дофаминергические клетки также имеют прямые проекции в кору. Гистаминергические клетки (синтезирующие нейротрансмиттер гистамин) в туберомамиллярных ядрах заднего гипоталамуса (ТМЯ) и холинергические клетки в базальных ядрах переднего мозга (БЯП) проецируются непосредственно в кору. Активация клеток супрахиазмальных ядер (СХЯ), содержащих два типа нейронов, выделяющих глутамат и выделяющих нейротансмиттер Y, так же как активация клеток латерального гипоталамуса (ЛГ), синтезирующих пептид гипокретин/орексин, и клеток медиальной префронтальной коры (ПК), выделяющих глутамат, может также непосредственно активировать обширные области коры мозга. Активация этих областей мозга вызывает прямо или косвенно (через

таламо-кортикальные, гипоталамо-кортикальные и/или базалокортикальные восходящие пути) активацию коры, а также глобальную активацию всего мозга, необходимую для запуска и поддержания состояния поведенческого бодрствования. В то же время еще недостаточно изучено, что происходит в мозге при различных изменениях *внутри* состояния бодрствования. Вероятно, эти изменения происходят за счет разного уровня активации различных вышеприведенных «центров бодрствования». Синтез и накопление мозговых метаболитов (продуктов метаболизма) прямо пропорциональны интенсивности и длительности активации тех или иных «центров бодрствования» и общей активации всего мозга.

Источник: Datta, MacLean, 2007.

Центры бодрствования на уровне ромбовидного мозга:

- нейроны синего пятна (locus coeruleus, LC), выделяющие норадреналин (norepinephrin, NE);
- нейроны педункулопонтинной и латеродорзальной покрывки моста (laterodorsal/pedunculopontin tegmentum, LDT/PPT), выделяющие ацетилхолин (ACh);
- нейроны дорзальных ядер шва (dorsal raphe nuclei, RN), выделяющие серотонин (5-hydroxytryptamin, 5-НТ).

На уровне среднего мозга:

- нейроны ретикулярной формации (mesencephalic reticular formation, MRF), выделяющие глутаминовую кислоту (глутамат, Glu);
- нейроны вентральной покрывки и компактной части черного вещества (ventral tegmentum area/substantia nigra pars compacta, VTA/SNc), выделяющие дофамин (DA).

На уровне межучного мозга:

- нейроны туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса (posterior hypothalamic tuberomammillar nuclei, PH-TMN), выделяющие гистамин (HA);
- нейроны срединного гипоталамуса (LH), выделяющие пептиды гипокретин/орексин (Orx) и меланин-концентрирующий гормон (MCH);
- нейроны супрахиазмального ядра (suprachiasmatic nucleus, SCN), выделяющие глутамат и нейропептид-тирозин (NPY).

На уровне переднего мозга:

- нейроны базальной области (basal forebrain, BF), выделяющие ацетилхолин;
- нейроны медиальной префронтальной коры (medial prefrontal cortex, mPFC), выделяющие глутамат.

Активность всех этих медиаторов модулируется многочисленными пептидами, с которыми они солокализуются в одних и тех же везикулах. У человека нарушение деятельности любой из этих систем, по-видимому, не может быть скомпенсировано за счет других; наиболее критичными являются системы активации, расположенные на уровне ростральной части среднего мозга, латерального гипоталамуса и базальной области переднего мозга. Разрушения в этих отделах мозга в ряде случаев несовместимы с сознанием и приводят к коме.

Активирующие системы оказывают восходящие влияния на вышерасположенные отделы головного мозга (формирующие «тонус коры») и нисходящие — на спинной мозг (формирующие мышечный тонус). Под воздействием восходящей активации нейроны коры большого мозга — субстрата высших психических функций человека — переходят в состояние так называемой «тонической деполяризации», сдвигая свой мембранный заряд на несколько милливольт в электропозитивном направлении — от потенциала покоя (-70 мВ) ближе к порогу потенциала действия (-55 мВ). Только в таком состоянии эти нейроны способны адекватно функционировать, воспринимая импульсы от других нейронов, обрабатывая их и направляя третьим клеткам. И только при таком функционировании нейронов коры мозга животные могут совершать целенаправленные поведенческие акты, а человек — свободно мыслить.

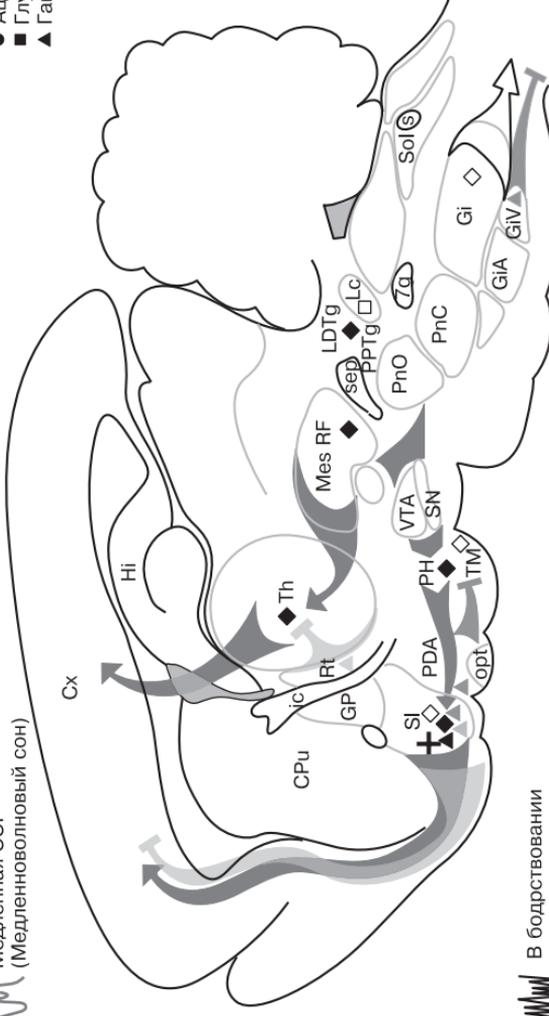
Возникая в глубинах мозга, активирующие импульсы устремляются к коре двумя мощными потоками (рис. 2.2); один из них (дорзальный) доходит до таламуса и прерывается на так называемых неспецифических его ядрах (интраламинарные и ядра средней линии). Непосредственного выхода на кору эта система не имеет. Этот поток представлен импульсами большей части холинергических и глутаматергических нейронов ретикулярной формации ствола. Из таламуса на кору проецируется таламо-кортикальная система, медиатором которой является глутамат.

Быстрая ЭЭГ

(Бодрствование, Парадоксальный сон)

Медленная ЭЭГ

(Медленноволновый сон)



В бодрствовании

В медленноволновом сне

В парадоксальном сне

Активные при быстрой ЭЭГ

(гамма+, дельта-; Бодрствование – Парадоксальный сон)

● Ацетилхолин

■ Глутамат

▲ Гамма-аминомасляная кислота

Активные при медленной ЭЭГ

(гамма-, дельта+; Медленноволновый сон)

▲ ГАМК (альфа-2-адренорецептор)

Активные при поведенческом сне

(ЭМГ-; Медленноволновый сон – Парадоксальный сон)

▲ ГАМК (альфа-2-адренорецептор)

□ Норадреналин + Гистамин ◆ Орексин ◇ Глутамат

Активные при поведенческом бодрствовании

(ЭМГ+; Бодрствование)

□ Норадреналин + Гистамин ◆ Орексин ◇ Глутамат

◀ Рис. 2.2. Активирующие и тормозные пути.

Сокращения: 7g — ядро 7-го нерва; ac — передняя комиссура; CPu — подушка хвостатого ядра; Cx — кора; EEG — электроэнцефалограмма; EMG — электромиограмма; Gi — гигантоклеточное ядро ретикулярной формации; GiA — гигантоклеточная область ретикулярной формации; GiV — гигантоклеточная вентральная область ретикулярной формации; GP — бледный шар; Hi — гиппокамп; ic — внутренняя капсула; LDTg — латеродорзальное ядро покрышки; Mes RF — ретикулярная формация среднего мозга; opt — зрительный тракт; PH — задний гипоталамус; PnC — pontинная каудальная часть ретикулярной формации; PnO — pontинная оральная часть ретикулярной формации; POA — преоптическая область; PPTg — педункулопонтинное ядро покрышки; Rt — ретикулярное ядро таламуса; s — одиночный пучок; scr — верхняя ножка мозжечка; SI — безымянная субстанция; SN — черная субстанция; Sol — ядро одиночного пучка; Th — зрительный бугор; TM — туберомамиллярные ядра; VTA — вентральная область покрышки (см. цветную вклейку 1, рис. 9).

Источник: Jones, 2005.

Изображение парасагиттального среза мозга крысы с нанесенными на нем местами скопления нейронов, их нейрохимическими передатчиками и проводящими путями, оказывающими влияние на кортикальную активность или поведение в цикле «бодрствование–сон». Бодрствование (W) характеризуется быстрой гамма-активностью на кортикальной ЭЭГ (*вверху слева*) и высоким постуральным мышечным тонусом на ЭМГ мышц шеи (*внизу справа*). Медленный сон (SWS) характеризуется медленными дельта-волнами на ЭЭГ (*вверху слева*) и низким тонусом на ЭМГ (*внизу справа*). Быстрый сон (PS) характеризуется быстрой (гамма) ЭЭГ (*вверху слева*) и атонией на ЭМГ (*внизу справа*). Нейроны, активные в бодрствовании (бледно-розовые значки), дают либо восходящие проекции к коре, стимулируя быструю кортикальную активность, либо нисходящие проекции в спинной мозг, стимулируя постуральный мышечный тонус и поведенческое бодрствование. Нейроны с преимущественно восходящими проекциями разряжаются синхронно с быстрой ЭЭГ активностью (гамма+) и прекращают свои разряды при дельта-активности (дельта-), так что они активны и в бодрствовании (W), и в быстром сне (PS, бледно-розовые закрашенные значки). Эти нейроны включают: ацетилхолин-содержащие (ACh), глутамат-содержащие (Glu) и часть ГАМК-содержащих (GABA). Нейроны, имеющие либо более диффузные, либо нисходящие проекции, разряжаются при поведенческом бодрствовании и ЭМГ активности (EMG+) и прекращают активность при мышечной атонии, так что они активны в бодрствовании (W) и молчат в быстром сне (PS, бледно-

розовые незакрашенные значки). К таким нейронам относятся норадреналин-содержащие (NA), гистамин-содержащие (H), орексин-содержащие (Orx) и еще некоторые, содержащие, предположительно, глутамат (Glu). К нейронам, активным во сне (синие и зеленые значки), относятся клетки с восходящими проекциями к коре, подавляющие быструю кортикальную активность, а также клетки с нисходящими проекциями к стволу и спинному мозгу, снижающие поведенческое пробуждение и мышечный тонус. Нейроны, проецирующиеся в кору, разряжаются во время медленной ЭЭГ активности (гамма-/дельта+) во время медленного сна (синие треугольники). Это часть ГАМК-содержащих нейронов в базальной области переднего мозга и преоптической области, несущих α_2 -адренорецепторы и тормозящихся норадреналином. Показаны также ГАМК-содержащие нейроны в ретикулярном ядре таламуса, которые разряжаются пачками во время сонных веретен и медленных волн, тормозя и ритмизируя вспышки таламокортикальных релейных клеток. В базальных ядрах переднего мозга и преоптической области находятся нейроны, содержащие, предположительно, ГАМК, с нисходящими проекциями и α_2 -адренорецепторами, которые увеличивают частоту разрядов при снижении мышечного тонуса (EMG-) при медленном и быстром сне (зеленые значки). Также показаны ГАМК-содержащие (и/или глицин-содержащие) нейроны в вентральной части продолговатого мозга, проецирующиеся непосредственно в спинной мозг, где они могут тормозить мотонейроны шейного и других отделов во сне.

Другой поток (вентральный) анатомически состоит в основном из аксонов сравнительно немногочисленных аминергических нейронов мозга; эти аксоны входят в состав медиального переднемозгового пучка. Однако меньшая часть холинергических и глутаматергических нейронов ретикулярной формации ствола также вносит свой вклад в эту систему. Этот проводящий путь идет в обход таламуса, проходит через латеральный гипоталамус и базальные отделы переднего мозга, где часть аксонов проецируется на холинергические клетки. Однако примерно половина аксонов достигает коры, где аминергические нейроны образуют разветвленные диффузные проекции (в частности, аксоны норадренергических нейронов синего пятна имеют сотни тысяч ветвлений каждый, а аксоны серотонинергических нейронов шва — до миллиона), непосредственно участвуя в кортикальной иннервации.

Электрографически активация коры мозга проявляется в подавлении всех 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 симпатотония. Психологически возникает состояние alertности — готовности организма к действию. Имеются некоторые данные, хотя 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 система — с изменениями мышечного тонуса и поздними реакциями. Серотонинергическая — с состоянием перехода от бодрствования ко сну. Гистаминергическая — с общим управлением поведения и памятью. Дофаминергическая — с сильными эмоциями и стрессом и т. д. Таким образом, высокая сложность и даже кажущаяся избыточность организации активирующих систем мозга, видимо, с одной стороны, является неким фактором надежности (у грызунов и хищных, но не у приматов!), а с другой — отражает всю ту сложность поведенческих задач, которые решает мозг млекопитающих во время бодрствования. Детали строения и функционирования этих систем подробно изложены в ряде недавних обзоров (см. библиографию в конце главы).

Механизмы медленного сна

Казалось логичным предположить, что если в мозге есть «центры бодрствования», то должен быть, по крайней мере, один «центр сна», споры о котором велись еще со времен И. П. Павлова. Лишь в середине 90-х годов минувшего века после долгих безуспешных попыток такой центр сна в мозге крыс был, наконец, найден с помощью гистохимической методики выявления активности «немедленных ранних генов» (c-fos) (рис. 2.3).

Оказалось, что система поддержания бодрствования (активации коры) организована таким образом, что в нее «встроен» механизм обратной связи, представляющий собой особые длинноаксонные нейроны, функцией которых является торможение активирующих нейронов, и которые сами тормозятся этими нейронами. Основное скопление таких тормозных нейронов отмечено в вентролатеральной и срединной частях преоптической области переднего гипоталамуса, а также в базальных ядрах переднего мозга (переднегипоталамическая/преоптическая область, anterior hypothalamus/preoptic area, АН/РОА; вентролатеральная преоптичес-

кая область, *ventro-lateral preoptic area*, VLPO; срединная преоптическая область, *median preoptic area*, MPO или MnPO; базальная область переднего мозга, *basal forebrain*, BF). Общим для них является выделение одного и того же химического посредника — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), главного тормозного вещества мозга. В «центре сна» VLPO/MPO ГАМК солокализуется с тормозным пептидом галанином (Gal), усиливающим и пролонгирующим ее действие. Ядро VLPO состоит из плотной центральной части (сVLPO) и более диффузной периферической (eVLPO), причем обе части выполняют различные функции. При специфических разрушениях этих нейронов в экспериментальных условиях суточное количество медленного и быстрого сна снижается более чем в 2 раза, но полностью сон не исчезает (см. далее). При разрушении центральной части, имеющей значительные проекции в гистаминергическую туберомамиллярную область заднего гипоталамуса, страдает в основном медленный сон, а при разрушении периферической, иннервирующей в большей степени серотонинергические нейроны ядер шва и норадренергические клетки синего пятна — быстрый.

Аксоны норадренергических и серотонинергических нейронов ствола имеют окончания на ГАМК-ергических нейронах VLPO и обладают способностью тормозить их. Гистаминергических рецепторов на клетках VLPO нет, но туберомамиллярные нейроны содержат ГАМК и тормозные нейропептиды — галанин и эндоморфин. В свою очередь, аксоны нейронов VLPO оканчиваются на нейронах всех активирующих систем мозга, перечисленных выше, и тормозят их деятельность. Стоит только активирующим нейронам по каким-то причинам ослабить свою активность, как включаются тормозные нейроны и ослабляют ее еще более. Вдобавок включаются ГАМК-ергические тормозные короткоаксонные интернейроны 1-го и 2-го слоев коры (*layer I/II cortex*), а также (предположительно) нейроны ядра одиночного пучка (*solitary nucleus*), начинается и углубляется медленный сон (рис. 2.3).

Процесс развивается в течение некоторого времени, пока не срабатывает локализованный в гипоталамусе «триггер» (см. далее), и вся система перебрасывается в другое состояние — либо бодрствования, либо быстрого сна. Объективным отражением этого процесса является хорошо известная смена картин (стадий 1–4 медленного сна) в электрической активности головного мозга по ходу 90-минутного цикла сна человека.

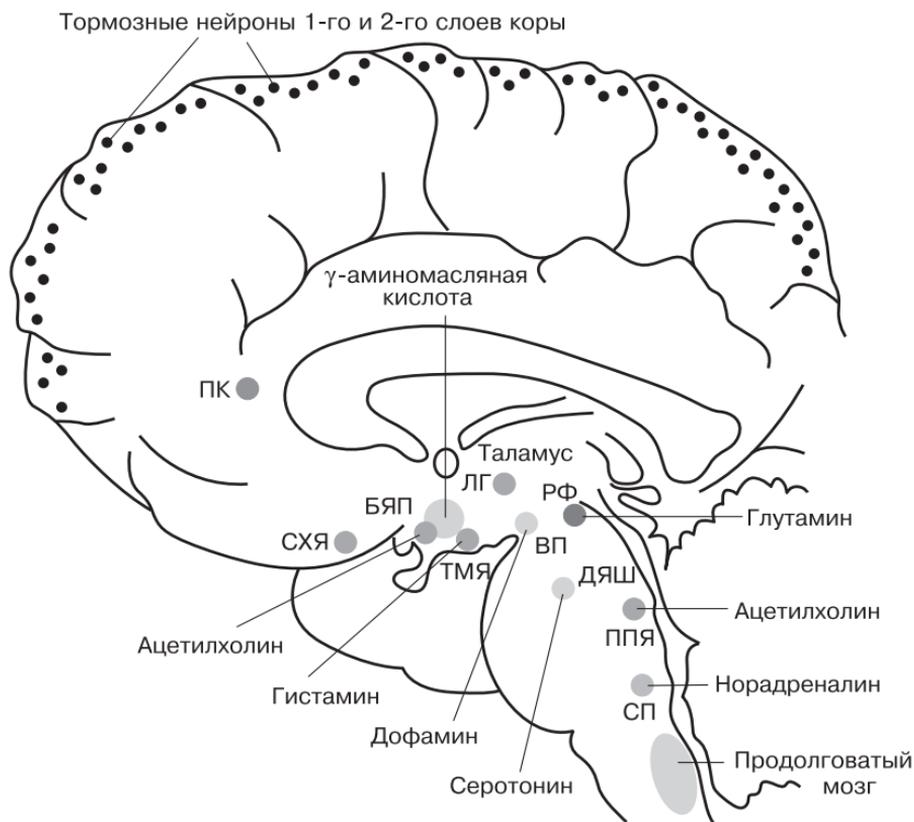


Рис. 2.3. «Центр сна» в головном мозге человека. Сон начинается с того, что представленные на предыдущем рисунке «центры бодрствования» ослабляют свою активность, из-за чего находящиеся в переднем гипоталамусе и преоптической области тормозные нейроны, синтезирующие гамма-аминомасляную кислоту и пептид галанин, включаются и запускают состояние медленного сна. Далее эти тормозные нейроны, активировавшись, тормозят «центры бодрствования» (сокращения — см. предыдущий рисунок). Их нейронная активность ослабляется, и сон продолжается. Кроме этого дополнительно включаются тормозные ГАМК-ергические нейроны 1-го и 2-го слоев коры, а также нейроны одиночного ядра в продолговатом мозге, поддерживая и углубляя состояние медленного сна (см. цветную вклейку 1, рис. 10).

Источник: Datta, MacLean, 2007.

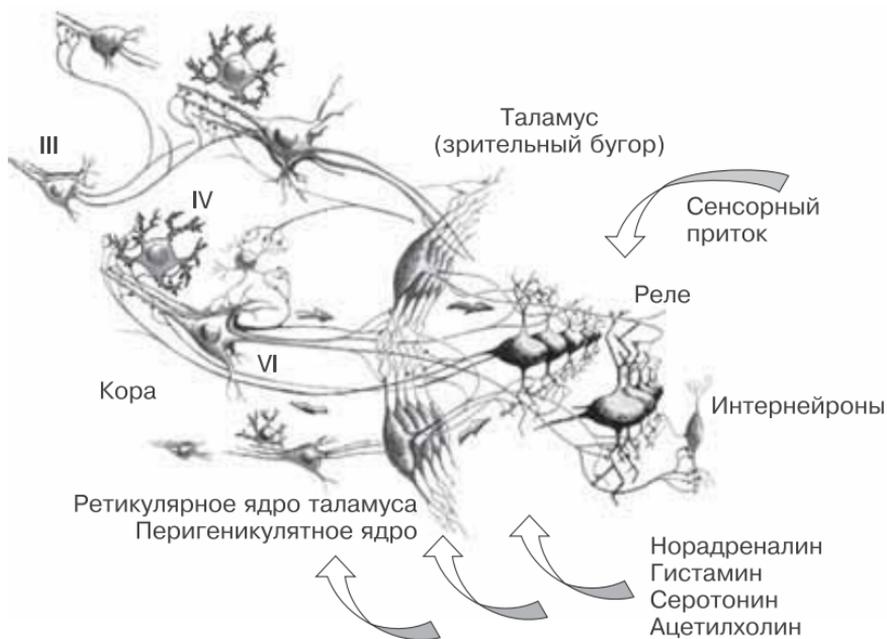


Рис. 2.4. Таламо-кортикальные нейрональные цепочки и системы восходящей активации ствола, гипоталамуса и базальной области переднего мозга (красно-желтые стрелки снизу), вовлеченные в генерацию и регуляцию ритмов бодрствования и сна на ЭЭГ. III, IV и VI — слои коры. ГАМК-ергические нейроны отмечены красным (автор рис. Thierry Val, см. цветную вклейку 1, рис. 11).

Источник: Borbely, 2000.

Нейроны VLPO, содержащие галанин, идентифицированы в мозге самых разных животных: ночных грызунов (мыши, крысы), дневных грызунов (южноамериканский дегу), ночных хищных (кошки), дневных и ночных обезьян и человека. Однако активность этих нейронов у *приматов* в цикле «бодрствование–сон» пока не исследована. Интересно, что крысы со специфическими разрушениями нейронов в области VLPO, демонстрирующие двукратное снижение представленности сна и трехкратное снижение дельта-индекса ЭЭГ, могут *переходить* из бодрствования в медленный сон, но не могут его *поддерживать*. Очевидно, тормозная система VLPO нужна главным образом для того, чтобы удерживать «центры бодрствования» в «выключенном» состоянии. Какие системы ответственны за сам процесс засыпания —

остается неизвестным, хотя важная роль серотонинергических нейронов в этом процессе не вызывает сомнения.

В свою очередь, таламокортикальная система в головном мозге млекопитающих устроена так, что при прекращении активирующего притока вследствие включения тормозной системы VLPO она спонтанно переходит в состоянии своеобразной «функциональной изоляции», блокируя сигналы, поступающие от органов чувств, и ничего не подавая на выход (рис. 2.4). Прекращение разрядов холинергических клеток покрывки моста PPT/LDT (главного источника активации таламокортикальных нейронов), возникающее при переходе от бодрствования ко сну, приводит к гиперполяризации этих нейронов под воздействием сильных тормозных импульсов. Последние исходят из ГАМК-ергических клеток ретикулярного таламического ядра. Эти события приводят к двум важнейшим последствиям: 1) блокаде передачи зрительных и слуховых импульсов — на кору; 2) циркуляции импульсов по множеству трехнейронных цепочек: таламокортикальные нейроны — корковые нейроны — ретикулярные таламические нейроны, что является нейрофизиологической основой таких ЭЭГ-характеристик медленного сна, как дельта- и сигма-активность (медленные волны и веретена) и К-комплексы (рис. 2.5). Таким образом, таламус играет критическую роль в системе восходящей активации, «открывая ворота» для потока сенсорной информации к коре во время бодрствования и «закрывая» их во время сна.

Что касается ГАМК-ергических нейронов срединного преоптического ядра (MPO, MnPO), которые, подобно клеткам VLPO, также активны во сне, то они, проецируясь в паравентрикулярное и дорзомедиальное ядра гипоталамуса (PVH/DMH) и бледные ядра шва (raphe pallidus) задних отделов продолговатого мозга, вероятно, играют важную роль в терморегуляции. Ведь регуляция температуры тела, как известно, тесно связана с поведенческими состояниями. Показано, что эти нейроны вызывают торможение нейронов «центра бодрствования» (вероятно, орексин-содержащих) и возбуждение — «центра сна» в латеральном гипоталамусе (возможно, МКГ-содержащих, см. след. главу).

Если с точки зрения нейронной активности бодрствование можно описать как состояние тонической деполяризации, то медленный сон является состоянием *тонической гиперполяризации*. При этом направления перемещения основных ионных потоков,

Оглавление

Введение	3
Глава 1. Феноменология и дефиниция сна	5
Глава 2. Системные механизмы «бодрствования–сна»	13
Механизмы поддержания бодрствования	13
Механизмы медленного сна	21
Механизмы быстрого сна	30
Глава 3. Система орексина/МКГ и нарколепсия	44
Глава 4. Биологические часы: механизмы циркадианной ритмики	69
Глава 5. Мелатонин	89
Мелатонин и эпифиз	89
Мелатонин и сон	100
Глава 6. Взаимодействие циркадианнных и гомеостатических механизмов: модель Борбели	113
Глава 7. Молекулярно-генетические и клеточные механизмы сна	119
Глава 8. Эволюция сна	136
Глава 9. Депривация сна	143
Глава 10. Обучение и память	167
Что такое «память»?	167
Сон и память	170
Глава 11. Сон и гормоны	182
Глава 12. Загадочный «пептид сна» DSIP	195

Приложение. Шесть кратких очерков по истории сомнологии	206
М. М. Манасеина — пионер экспериментальной сомнологии	206
И. П. Павлов и наука о сне	216
Н. Клейтман — крупнейший сомнолог первой половины XX века	217
М. Жуве, крупнейший сомнолог второй половины XX века	220
А. М. Вейн: человек и время	223
Российская сомнология сегодня	227
 Предметный указатель	 236