

## **МЕДИЦИНА СНА. Сообщение 2. О природе сна**

*ФГУ Центральный клинический санаторий им. Ф.Э.Дзержинского. Сочи, Россия*

В обзорной статье представлены данные об основных составляющих механизма сна. К таковым относятся структуры мозга, ответственные за реализацию механизмов цикла сон-бодрствование; участие в них циркадианных ритмов, а также многочисленных нейрофизиологических и нейрохимических процессов. Важную роль в этой сложной организации играет баланс активности симпатической и парасимпатической нервной системы и степень активности сенсорных систем.

**Ключевые слова:** нейрофизиология сна, нейрохимия сна.

Как известно, сомнология привлекает внимание не только неврологов и психиатров, но и многих других специалистов. В настоящее время это обусловлено значительным увеличением числа людей с выраженными нарушениями сна. Так, например, исследование качества ночного сна у младших школьников показало, что нарушениями сна страдает третья часть детей [8]. В другой работе была установлена высокая распространенность хронической бессонницы, нарастающей с возрастом у женщин, занятых умственным трудом. В возрастной группе 30-39 лет нарушения сна выявлялись у 36,2% женщин, в группе 40-49 лет – у 44,5%, в группе 50-59 лет – у 53,6%. Анализ, проведенный методом логистической регрессии, позволил выявить, что риск наличия бессонницы статистически связан с уровнем рабочего стресса [9]. Судя по данным зарубежной литературы, даже в странах с хорошо развитой системой здравоохранения нарушения сна выявляются не менее чем у трети населения [48].

Поэтому для медицины сна фундаментальным является знание отделов мозга человека, ответственных за регуляцию циркадианного цикла «сон-бодрствование», неврологических, физиологических и нейрохимических механизмов сна [13], различий регуляции соматических и висцеральных функций организма в разные его стадии [6].

Цель настоящей статьи - заново обобщить накопившиеся в последние годы сведения о механизмах инициации и регуляции сна, чтобы впоследствии более аргументировано обсудить технологии немедикаментозной коррекции сна как одного из основных показателей качества здоровья человека.

**Морфофункциональная основа сна**

Сон, его значение и механизмы в аспекте эволюции формировались по мере усложнения строения мозга и его функций [34, 37]. К настоящему времени в наибольшей степени разработаны нервные теории сна. По теории Гесса сон рассматривается как результат возбуждения специального центра, находящегося в области среднего и промежуточного мозга. По теории И.П.Павлова сон – это результат торможения коры больших полушарий с ближайшей подкоркой и он развивается по законам внутреннего торможения (так называемый активный сон). Важным этапом исследования сна явились работы сотрудников И.П.Павлова, прежде всего, ставшего впоследствии академиком Н.А.Рожанского [12]. В соответствии с его данными, возможен механизм сна, обусловленный депривацией сенсорного притока (пассивный сон). Впоследствии было установлено, что во время сна происходит запоминание прошедших событий, наиболее важных для организма. Процесс

консолидации памяти возможен и достигает максимума только при наиболее низком уровне переработки сенсорной информации на фоне наивысшего сенсорного порога, практически при невосприимчивости организма к раздражителям внешней среды, т.е. в ночное время. Получение же и переработка сенсорной информации, формирование адаптации возможно при низком сенсорном пороге, свойственным состоянию бодрствования в светлое время суток [35]. По гипотезе R. Wever [62] состояние человека в цикле сон-бодрствование обусловлено взаимодействием двух механизмов, которые он назвал циркадным и гомеостатическим осцилляторами. Развивая эту идею А.А.Ворбелы с соавт. [22] предположил, что эти осцилляторы являются независимыми друг от друга, так что функциональное состояние человека в каждый данный момент является результатом алгебраического суммирования взаимодействия этих механизмов. В настоящее время теория А.А.Ворбелы с соавт. является общепризнанной для описания состояния бодрствования и медленного сна, но не вполне применимой для описания быстрого, парадоксального, сна [10].

На смену представлениям о существовании единого центра сна пришло представление о распределенной системе организации сна по структурам мозгового ствола, промежуточного и конечного мозга. К структурам мозга, ответственным за генерацию и экспрессию циркадианных ритмов, в частности, за регуляцию цикла «сон-бодрствование», относятся ядра гипоталамуса: супрахиазматическое, суправентрикулярные, дорзомедиальные. В диэнцефальном контроле начала сна участвуют ядра гипоталамуса: вентролатеральные, преоптические, латеральные, туберальные, маммилярные. В запуске сна участвуют также базальные отделы переднего мозга. Контроль циклов REM-NREM сна со стороны моста осуществляют латеродорзальные ядра покрышки, ядра дорзального шва, нейроны голубого пятна; в цикличности NREM сна играет роль и таламо-кортикальный контроль. Важным этапом развития представлений о механизме сна являлся анализ роли ретикулярной формации ствола мозга [47]. Авторы пришли к заключению, что для бодрствования необходимо облегчающее влияние ретикулярной формации на кору мозга. Во сне же отсутствует бомбардировка коры восходящей тонической импульсацией. Таким образом, и в настоящее время большую роль в реализации всего цикла «бодрствование-сон» и быстрого сна отводят стволовым структурам мозга [51].

Система, регулирующая цикл бодрствование-сон представлена восходящими активирующими влияниями ретикулярной формации, поддерживающими бодрствование, и тоническими влияниями синхронизирующей системы ядер шва и солитарного тракта, поддерживающими сон. Главными структурами, обеспечивающими регуляцию NREM сна, являются синхронизирующая система каудальной части ствола мозга и преоптическая область гипоталамуса [43]. Развитие REM сна обеспечивается структурами в области варолиевого моста. Особенно важны в генерации REM сна пути, соединяющие структуры гигантоклеточного ядра с голубым пятном. Во время быстрого сна активируются нейроны покрышки варолиевого моста, а в клетках дорзального шва и голубого пятна активность снижается. На этом основании была предложена гипотеза реципрокного взаимодействия холинергических нейронов моста и моноаминергических нейронов дорзального шва и голубого пятна. Реципрокные отношения этих групп нейронов, как отмечает Т.В.Алейникова [1], обеспечивают чередование быстро- и медленноволновой фаз сна. Активация нейронной активности во время REM сна происходит не только в покрышке варолиевого моста, но и в других структурах мозга:

в зрительной, моторной и ассоциативной коре, в пирамидном тракте, латеральном коленчатом теле, в срединных ядрах таламуса, в ретикулярной формации среднего мозга и в вестибулярных ядрах. Однако активность спинальных нейронов во время быстрого сна в результате тормозных нисходящих влияний из ретикулярной формации варолиевого моста по-нижается, что приводит к резкому снижению тонуса скелетных мышц.

Структурами мозга, ключевыми в нейропсихологии сновидений, являются: префронтальная кора (её вентромедиальный и дорсолатеральный отделы), передние лимбические структуры (амигдала, поясная извилина, передняя часть полосатого тела), задняя кора (нижняя теменная извилина, обеспечивающая зрительные ассоциации).

Циркадианный пейсмейкер (или биологические часы) в мозге задает эндогенную ритмичность с периодом несколько меньшим или большим 24 часов; такие ритмы называются циркадианными (околосуточными). Установлено, что основной цикл бодрствование/сон синхронизирован с геофизическим циклом (Земля-Луна-Солнце) [38]. Искусственное резкое смещение циркадной (24-часовой) периодичности у человека на 60 мин «расшатывает» длительную адаптацию организма (особенно у взрослого) к геофизическому циклу, так как на рассвете сдвиг цикла часто приходится на парадоксальную фазу сна, которая обеспечивает репаративные процессы. Различают 2 типа циркадианных осцилляторов. Осциллятор типа X модулирует колебания с периодичностью 24,5 часа и регулирует циклы быстрых движений глаз в REM-сне и секрецию кортизола. Осциллятор типа Y имеет периодичность 33 часа и регулирует медленноволновой сон (NREM-сон) и секрецию соматотропного гормона. Все эти осцилляции взаимодействуют друг с другом, обуславливая, в целом, циркадианный ритм в организме с периодом  $\approx 25,3$  часа. Супрахиазматическое ядро в переднем гипоталамусе действует как центральный нейрональный пейсмейкер циркадианной системы организма, но существует и множество периферических часов, которые используют те же молекулярные механизмы, как и центральный циркадианный пейсмейкер [17]. Пейсмейкеры типа супрахиазматического ядра осуществляют передачу внутренней синхронизации этим периферическим осцилляторам.

Основным синхронизирующим фактором для циркадианной системы является внешний цикл свет-темнота [25, 26, 27]. От рецепторов сетчатой оболочки глаза, воспринимающей изменение освещенности внешней среды, информация поступает в супрахиазматическое ядро по ретино-гипоталамическому пути [46, 52]. Недавно выявлено, что у человека только зрительной фоторецепции для передачи светового сигнала в циркадианную систему недостаточно [23, 41]. В супрахиазматическое ядро проецируются ганглионарные ядра, расположенные во внутреннем слое сетчатки, содержащие молекулы меланопсина, в наибольшей мере чувствительные к спектру голубого света и играющие большую роль в изменении фазы циркадианного ритма [20, 30]. От супрахиазматического ядра идут проводящие пути через клетки столба верхних сегментов грудного отдела спинного мозга к верхнему шейному ганглию и затем обеспечивают симпатический приток к эпифизу [36], секретирующему мелатонин.

Использование искусственного освещения поздним вечером и ночью (особенно при ночной рабочей смене) и прерывание сна по будильнику аннулируют сигналы от циркадианного осциллятора и десинхронизируют систему, регулиующую цикл «сон-бодрствование» не только в пределах суток, но и способствующую биоритмической

подстройки в ответ на сезонные ухудшения естественной внешней освещенности, что приводит к нарушению функционирования многих физиологических систем организма [27, 41, 60, 61]. Таким образом, модель циркадианной и регулирующей сон-бодрствование системы у человека должна принимать во внимание факторы внешней и социальной среды [26].

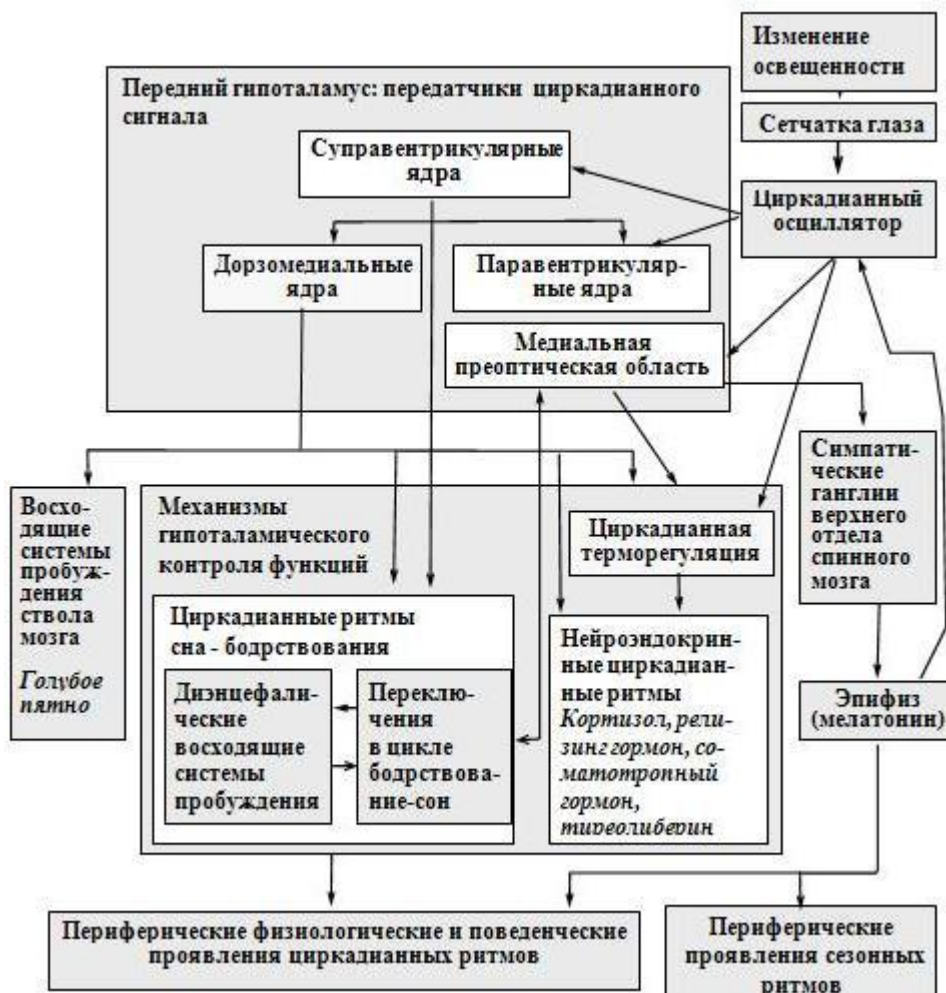


Рис.1 Передача циркадианной информации от циркадианного осциллятора к гипоталамическим системам, контролирующим циркадианные ритмы [адаптировано по: <http://www.baillement.com/sleep-neurobiol.html>].

Основные взаимодействия систем гипоталамуса, контролирующие центральные и периферические циркадианные ритмы, в том числе, цикл сон-бодрствование (рис. 1), включают мультисинаптическую передачу от супрахиазматического ядра к физиологическим системам контроля через регулирующие ядра переднего гипоталамуса; мульти-синаптическую передачу циркадианной информации от супрахиазматического ядра к эпифизу и мелатониновую обратную связь к супрахиазматическому ядру; прямые проводящие пути от супрахиазматического ядра к ядрам, обеспечивающим сон и пробуждение, а также интеграцию гомеостатической и циркадианной информации в медиальной преоптической зоне [50].

В изучении природы сна определенное положение занимали теории, объяснявшие его возникновение активацией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы циркуляторными сдвигами, ведущими к редукции мозгового кровотока и, как следствие, к состоянию сна. Рациональное зерно такого мнения заключается в том, что клинические и экспериментальные исследования четко указывают на изменение активности вегетативной нервной системы в период сна. При обсуждении вопросов состояния вегетативной системы во время сна можно выделить три основных аспекта

[6]: 1) вегетативное обеспечение деятельности мозга в период сна; 2) роль вегетативных рефлексогенных механизмов во время сна и 3) сдвиги вегетативных показателей в разные стадии сна. Если говорить о первых двух аспектах, то в клиническом плане интерес представляют данные, свидетельствующие о наибольшем усилении мозгового кровотока, поглощении кислорода мозгом и подъеме температуры мозга в период быстрого сна, а также известные факты о сомногенном эффекте при стимуляции вегетативных рефлексогенных зон. Гораздо более важным с клинической точки зрения третий аспект, касающийся динамики вегетативных показателей во время сна.

#### Нейрохимия сна и бодрствования

В последние годы в механизмах сна отводится важная роль биогенным аминам и медиаторам. Согласно моноаминергической теории регуляции цикла сон - бодрствование в формировании сна принимают участие серотонинергические, норадренергические, дофаминергические, холинергические, ГАМКергические и другие нейроны мозга.

В экспериментальных исследованиях доказано, что преоптическая область, клетки третьего и латеральных желудочков мозга реагируют усилением NREM сна в ответ на микроинъекции в них ряда нейрохимических субстанций - агонистов аденозина, простогландина D2, провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1, и др. [43, 49] В состояниях активного или пассивного бодрствования человека, REM и NREM стадий сна выявлены циклические альтерации в мозге нейромодуляторных секретов, таких как ацетилхолин, серотонин и др. [57].

Ацетилхолин (АЦХ) – один из главных нейротрансмиттеров, вовлеченных в регуляцию цикла сон-бодрствования и продуцирующихся в ретикулярной формации. Её холинергические нейроны проецируются в передний мозг и кору больших полушарий и вызывают стимуляцию этих областей, эффектом которой является «поведенческое оживление» [32]. Антагонисты АЦХ снижают стимуляцию коры, а агонисты – повышают её. Анестетики, вызывающие снижение активности холинергических нейронов, подавляют эффекты активации ретикулярной формации. Наибольшие количества АЦХ высвобождается при бодрствовании и оживленной деятельности, но высокий его уровень обнаруживается и во время REM сна. Самый низкий уровень АЦХ выявлен во время медленноволнового сна, когда отмечается релаксация корковых нейронов. Органофосфатные пестициды являются агонистами АЦХ, поэтому у людей, подвергающихся воздействию этих токсинов, больше времени, по сравнению с контрольными группами, приходится на REM сон. Таким образом, АЦХ включен в регуляцию REM сна и бодрствования. Как же АЦХ вовлекается в этот процесс?

Мост содержит кластеры холинергических нейронов, играющих важную роль в генерации REM сна. Активность этих перибрахиальных нейронов, нарастающая за 80 сек до начала REM сна, продолжается на высоком уровне во время всего REM сна. Повреждение этой области мозга вызывает выраженное уменьшение REM сна. Перибрахиальные нейроны напрямую связаны с регионами ствола мозга, регулирующими движение глаз, а также с областями мозга, вовлекающимися в эмоции, процессы обучения и памяти.

Серотонинергические нейроны также играют важную роль в регуляции бодрствования и сна. Медиатором в клетках ядер шва является серотонин, а голубого пятна – норадреналин. Разрушение ядер шва приводит к полной бессоннице в течение

нескольких дней. Двустороннее разрушение голубого пятна вызывает полное исчезновение REM сна, не влияя на медленноволновый сон. Наибольшее количество серотонина выделяется при бодрствовании; в период REM сна активность серотонинергических клеток прекращается. Серотонин служит не только медиатором в процессе пробуждения, но и гормоном сна в период бодрствования, стимулируя синтез и высвобождение факторов сна [14], например таких, как фактор S, который вызывает медленноволновый сон, и пептид дельта сна. Антагонисты серотонина сильно снижают активность корковых нейронов.

Согласно теории моноаминергической регуляции сна бодрствование связано с адренергическими нейронами ретикулярной активирующей системы, медленноволновый сон – с серотонинергическими нейронами системы шва, а быстрый сон – с норадренергическими нейронами варолиева моста и с нейронами среднего мозга.

Норадреналин вырабатывается нейронами голубого пятна и ствола мозга. Их аксоны проецируются в ствол мозга и кору мозга. Норадреналин – главный нейротрансмиттер, обуславливающий уровень бодрствования и бдительности. Интенсивность высвобождения норадреналина клетками голубого пятна практически прекращается в период REM сна и существенно нарастает при пробуждении.

Организм больше нуждается в норадреналине в состоянии бодрствования, а в серотонине – во время сна. Синтезу серотонина способствует пища, богатая углеводами, а синтезу катехоламинов – пища, богатая белком. С этим необходимо считаться при составлении пищевого рациона.

Другим нейротрансмиттером, играющим важную роль во время бодрствования, является дофамин, локализуемый в нейронах черной субстанции и покрышки среднего мозга. Дофаминергические нейроны черной субстанции проецируются через латеральный гипоталамус во фронтальную кору [21]. На цикл бодрствование-сон влияет не только дофамин, но и его агонист апоморфин и антагонисты (галоперидол и бульбо-капнин) [4]. Кокаин и амфетамин также действуют как агонисты дофамина, оживляя его высвобождение и подавляя репоглощение, приводят к резкой активации состояния бодрствования.

Глутамат и аспартат. Эти трансммиттеры также включены в механизмы пробуждения и бодрствования, причем, глутамат – основной возбуждающий нейротрансмиттер, обнаруженный в ЦНС [33]. Эти нейротрансмиттеры, в наибольшей мере высвобождающиеся во время бодрствования нейронами, проецирующимися в кору, передний мозг и ствол мозга, важны для активации этих областей мозга.

Гистамин также является нейротрансмиттером. В ЦНС он способствует пробуждению и бодрствованию [45]. Гистаминергические нейроны, расположены в маммиллярных ядрах и окружающих задний гипоталамус областях, имеют диффузные восходящие связи с разными отделами мозга, включая кору, и их наибольшая активность ассоциируется с кортикальной активацией во время бодрствования или парадоксального сна [59]. Нейроны заднего гипоталамуса косвенно активируют также холинергические клетки, поддерживающие REM сон. Нейротоксины, повреждающие нейроны заднего гипоталамуса, вызывают снижение уровня бодрствования и нарастание как медленно-волнового, так и парадоксального сна. Блокировка рецепторов гистамина вызывает сонливость и дремоту.

ГАМК является наиболее широко распространенным медиатором торможения в нервной системе. Она локализована в нервных окончаниях тормозных нейронов ЦНС и имеет прямое отношение к механизмам сна.

Известно, что орексин участвует не только в обеспечении стрессорной реакции организма, модулирует большое количество поведенческих и физиологических процессов, в том числе цикл бодрствование-сон [3, 28]. Он участвует в регуляции REM сна; действуя на нейроны гипоталамуса, изменяет симпатическую активность [53]. Свои влияния орексин осуществляет через множество восходящих модуляторных систем мозга [19], к числу которых можно отнести дофаминергическую. Относительно роли орексинергической системы мозга на организацию и регуляции цикла бодрствование-сон на ранних этапах онтогенеза показано, что в критическую стадию формирования цикла даже 2-х часовая депривации сна оказывается достаточной для того, чтобы произошла резкая трансформация цикла бодрствование-сон. Естественное чередование фаз сна сменялось длительным катаплетоидным состоянием, сопровождающимся снижением мышечного тонуса, которое подобно приступам катаплексии у больных нарколепсией – заболевания, связанного с дефицитом орексина в ЦНС [3]. Орексинергическая система выражено активизируется в условиях значительных стрессорных нагрузок, при этом происходит выброс орексина из клеточных депо и перераспределения его в ЦНС.

С современных позиций главным эндогенным регулятором биоритмов является гормон мелатонин [11, 16, 24, 54]. Это связано с циркадианной периодичностью его выработки в эпифизе [40], которая зависит от внешней освещенности – синтез мелатонина происходит только в темное время суток и во сне [56]. Световая информация от сетчатки глаза передается в эпифиз по нейронам супрахиазматического ядра гипоталамуса через ствол верхней грудной части спинного мозга и симпатические нейроны верхнего шейного ганглия. В темное время суток сигналы от супрахиазматического ядра вызывают увеличение синтеза и высвобождения норадреналина из симпатических окончаний, который возбуждает рецепторы мембраны пинеалоцитов, стимулируя таким образом синтез мелатонина. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина. В дневное время активность нейронов супрахиазматического ядра подавлена и норадреналин из рецепторов не высвобождается. Соответственно продукция мелатонина снижается, а серотонина – увеличивается. Выраженная зависимость синтеза мелатонина от фотопериодичности и доли светлой фазы суток предрасполагает к развитию расстройств ритма образования гормона и снижению его количества при нарушении привычного чередования циклов сон-бодрствование и при увеличении продолжительности светового дня за счет искусственного освещения [2]. Освещенность в 1,3 лк монохромного синего света или в 100 лк белого света, а также прерывистое воздействие света ночью, например, в течение 2 недель может значительно снизить продукцию мелатонина 2500 лк) полностью её подавляет [7]. В наибольшей – эпифизом, а яркий свет (степени угнетает продукцию мелатонина ночью сине-зеленый свет.

Следует отметить, что на выработку мелатонина выражено (если не больше, чем фактор освещенности) влияет колебательное изменение температуры внутреннего ядра тела [55].

Некоторые люди более чувствительны к негативному воздействию 200 лк, причем у женщин это проявляется в большей – освещенности ночью уже на уровне мере, чем у мужчин. Наиболее высокой является секреция мелатонина у детей 7 лет [31]. У людей, страдающих бессонницей, отмечено снижение уровня мелатонина в крови. Ночной подъем уровня мелатонина в крови у лиц пожилого возраста менее выражен,



чем у молодых людей. У мужчин 80 лет ночной уровень мелатонина в крови в 1,7-2 раза меньше, чем у 24-летних. Постепенное снижение содержания мелатонина при старении является следствием уменьшения адренергической иннервации и количества бета-адренергических рецепторов на мембране пинеалоцитов [58]. Необходимо обратить внимание и на тот факт, что с возрастом изменяется структура и функция супрахиазматического ядра гипоталамуса. Отмечается деструкция его нейронов, накопление в них липидов и липофусцина и уменьшение в них числа рецепторов к мелатонину [29].

В регуляцию медленного сна, с которого и начинается собственно сон, вовлекается ряд эндогенных факторов (нейромедиаторы, гормоны, пептиды, провоспалительные цитокины, простагландины и др.). Так, например, и у лабораторных животных, и у человека выявлено, что высвобождение соматотропного гормона связано с начальными эпизодами сна [44]. О роли соматотропного гормона говорит и тот факт, что подавление гормона, облегчающего его секрецию, вызывает нарушение сна и тормозит его возобновление после депривации сна [49]. Такая многофакторная регуляция NREM сна обеспечивает высокий уровень стабильности всех физиологических процессов во время сна.

Вечерний уровень кортизола в слюне является показателем особенностей организации цикла сон-бодрствование и позволяет определить смещение данного цикла в сторону «сна» при пониженном, и в сторону «бодрствования» при повышенном уровне кортизола. Низкое содержание кортизола в плазме отмечается перед сном, а к моменту пробуждения оно достигает своего пика [42]. Уровень вечернего кортизола может являться показателем нестабильности ночного сна [5].

В настоящее время изучаются и другие факторы, участвующие в реализации механизмов сна. К ним, например, относится так называемый CART-пептид, локализованный в различных областях мозга, в том числе, в черной субстанции, в которой сосредоточены дофамин- и ГАМК-ергические нейроны. CART-ергические волокна контактируют с дофамин- и ГАМК-ергическими нейронами, что может свидетельствовать о модулирующей роли CART-пептида в двигательной активности во время сна и в целом – в регуляции механизмов регуляции сна [13].

С помощью современных методов удалось выделить вещество, вызывающее избыточный сон (фактор S). По химической природе им оказался мурамил-пептид, причем он в организме не синтезируется, а входит в состав мембран бактериальной флоры кишечника и кожи и высвобождается в процессе разрушения бактерий. Первым выдвинул идею о воздействии микробов на сон И.И.Мечников. В лабораторном эксперименте при бактериальном заражении кроликов наблюдали подавление парадоксального сна и удлинение медленноволнового сна, который продолжался несколько часов. Хорошо известна избыточная сонливость при инфекционных заболеваниях человека. Продукт распада бактерий, мурамил-пептид, стимулирует образование глиальными клетками головного мозга (астроцитами) информационной РНК для синтеза интерлейкина-1, участвующего в естественном сне, нейронами гипоталамуса. Вещества, которые подавляют активность интерлейкина-1, такие, как  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон гипофиза, или тормозят его образование, такие, как простагландин E<sub>2</sub>, подавляют сон. Количество интерлейкина-1 колеблется параллельно циклу сон-бодрствование, а после лишения сна его содержание в плазме повышается. У здоровых людей его содержание достигает пика в начале медленного сна. Однако, несмотря на имеющиеся доказательства того, что



интерлейкин-1 участвует в регуляции нормального сна, образование и функционирование цитокинов в ЦНС в настоящее время изучено еще недостаточно [15].

В целом, на молекулярном уровне циркадианный ритм сна включает блокирующие механизмы прямой и обратной биологической обратной связи циркадианного гена и их протеиновых продуктов в клетках супрахиазматического ядра, которые реагируют на освещенность окружающей среды. В ядрах переднего гипоталамуса циркадианная информация интегрируется с информацией о гомеостатической потребности во сне. Для контроля начала сна эти ядра взаимодействуют с системами пробуждения в заднем гипоталамусе, базальном отделе переднего мозга и ствола мозга. Во время сна ультрадианный осциллятор в мосте среднего мозга контролирует чередование REM и NREM сна. Гипоталамус, получающий информацию из циркадианного осциллятора, может инициировать начало сна через реципрокное ингибирование холинергических, норадренергических и серотонинергических систем пробуждения в стволе мозга, а также гистаминергических систем заднего гипоталамуса и холинергических систем основания переднего мозга. Все эти системы модулируются орексинергической системой пробуждения латерального гипоталамуса. Совместно эти системы пробуждения обеспечивают активное состояние мозга при бодрствовании, в то время как холинергическая система, действуя одна, обеспечивает активацию мозга в периоды REM сна. Циклы сна сопровождаются нейромодуляторными влияниями на структуры переднего мозга [<http://www.baillement.com/sleep-neurobio.html>].

В соответствии с концепцией A.Vorbely с соавт. [22] и корреляцией между ежевечерним нарастанием сонливости и началом роста уровня мелатонина в крови, предполагается, что биологические часы организма определяются деятельностью двух реципрокных механизмов – секрецией мелатонина эпифизом и ритмической импульсацией супрахиазматического ядра. Роль мелатонина состоит, считают [38, 39] в открытии так называемых «ворот сна», создании предрасположенности ко сну, в торможении уровня бодрствования, чем в прямом воздействии на сомногенные структуры. Открытию «ворот сна» предшествует период повышенной активации человека – так называемая «запретная зона» для сна. Эта запретная временная зона представляет собой пик ежедневного цикла бодрствования, так как сочетается с суточным пиком температуры тела. Начало увеличения секреции мелатонина у человека приходится обычно на середину этого запретного для сна периода. При достижении определенной концентрации мелатонина в крови происходит резкий подъем «давления сна», способствующий переходу от бодрствования ко сну.

Из представленного материала видно, насколько сложна природа сна. Она базируется на большом количестве неврологических, физиологических и нейрохимических взаимосвязанных механизмов, которые подчинены циркадианному ритму. К настоящему времени исследователи ряда стран получили по каждому из них конкретные факты. В частности, подробно описаны системы, регулирующие цикл сон-бодрствование и фазы сна. Всё это даёт основание надеяться на более эффективное использование существующих методов коррекции нарушений сна и создание новых технологий. Очевидно, что в практической работе следует сосредоточиться главным образом на коррекции нейрохимических механизмов и их взаимодействие с другими механизмами сна.

## **Литература**

1. Алейникова, Т. В. Возрастная психофизиология / Т. В. Алейникова. Ростов н/Д: ООО «ЦВВР», 2000. Гл. 9. С. 103–116.
2. Анисимов, В. Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма / В. Н. Анисимов // Успехи физиол. наук. 2008. Т. 39, № 4. С. 40–65.
3. Аристакесян Е. А. Депривация сна и состояние орексинэргической системы мозга у 14-дневных крыс: тезисы докл. VI Всероссийской конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии» / Е. А. Аристакесян [и др.]. СПб.: ООО «Аг-граф», 2008. С. 11.
4. Аристакесян, Е. А. Роль дофамина в регуляции цикл бодрствование-сон позвоночных: тезисы докл. VI Всероссийской конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии» / Е. А. Аристакесян, Г. А. Оганесян. СПб.: ООО «Аграф», 2008. С. 12.
5. Будкевич, Р. О. Особенности цикла сон-бодрствование и уровень кортизола в слюне в вечернее время: тезисы докл. VI Всероссийской конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии» / Р. О. Будкевич. СПб.: ООО «Аграф», 2008. С. 21.
6. Вейн, А. М. Вегетативные нарушения во время ночного сна / А. М. Вейн, М. С. Муртазалаев. В кн.: Вегетативные расстройства (под ред. А. М. Вейна). М.: МИА, 2000. Гл. 18. С. 687–705.
7. Губина-Вакулик, Г. И. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы / Г. И. Губина-Вакулик, Л. А. Бондаренко, Н. Н. Сотник // Успехи геронтологии. 2007. Т. 20, № 1. С. 92–95.
8. Еременко, Е. А. Выявление нарушений сна у младших школьников методом анкетирования: тезисы докл. VI Всероссийской конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии» / Е. А. Еременко, А. А. Буриков. СПб.: ООО «Аграф», 2008. С. 38.
9. Каллистов, Д. Ю. Факторы риска хронической бессонницы у женщин – работниц умственного труда: тезисы докл. VI Всероссийской конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии» / Д. Ю. Каллистов, С. А. Гришанов, Е. А. Романова. СПб.: ООО «Аграф», 2008. С.42.
10. Ковальзон, В. М. Мелатонин и сон / В. М. Ковальзон, А. М. Вейн. В кн.: Ф. И. Комаров и др. (ред.). Мелатонин в норме и патологии. М.; ИД Медпрактика-М, 2004. Гл. 12. С. 182–197.
11. Комаров, Ф. И. Мелатонин в норме и патологии / Ф. И. Комаров [и др.]. М.: ИД Медпрактика-М, 2004. 308 с.
12. Рожанский, Н. А. Материалы к физиологии сна: дисс. / Н. А. Рожанский СПб., 1913. 93 с.
13. Романова, И. В. CART-пептид как модулятор дофамина и ГАМК: тезисы докл. VI Всероссийской конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии» / И. В. Романова [и др.]. СПб.: ООО «Аграф», 2008. С. 78.
14. Смирнов, В.М. Нейрофизиология и высшая нервная деятельность детей и подростков / В. М. Смирнов. М.: Издат. центр Академия, 2000. С. 371–378.
15. Шульговский, В. В. Физиология высшей нервной деятельности с основами нейро-биологии / В. В. Шульговский. М.: ИЦ Академия, 2003. С 242–265.
16. Arendt, J., Stone, B., Skene, D.J. Sleep disruption in Jet Lag and other circadian rhythm-related disorders // In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (eds.). Principles and

practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2005. Part II. Sect. 8. Ch. 55. P. 659–672.

17. Aschoff, J. Human circadian rhythms: a multioscillatore system / J. Aschoff, R. Wever // Fed. Proc. Vol. 36. P. 2326–2332. 1976

18. Aschoff, J. The circadian system of man. In: Aschoff J. (ed). Biological rhythms / J. Aschoff, R. Wever // Handbook of behavioral Neurobiology. New York: Plenum Press, 1981. P. 311–331.

19. Bayer, L. Selective action of orexin (hypocretin) on nonspecific thalamocortical projection neurons / L. Bayer [et al.] // J. Neurosci. 2002. Vol. 22. P. 7835–7839.

20. Berson, D. M. Phototransduction by retinal ganglioncells that set the circadian clock / D. M. Berson, F. A. Dunn, M. Takao // Science. 2002. Vol. 295. P. 1070–1073.

21. Bjorklund, A., Lindvall, O. Dopamine-containing systems in the CNS // In: Bjorklund A., Hokfelt T. (eds). Handbook of chemical neuroanatomy. Vol. 2. Classical transmitters in the CNS. Part I. Amsterdam: Elsevier, 1984. P. 55.

22. Borbely, A.A., Achermann, P., Werth, E., Endo, T. Sleep regulation in humans – conceptual advances and novel approaches // Sleep and sleepdisorders : from molecule to behavior // In: Hayaishi O., Inoue S. (eds). Tokyo: Academic Press, 1997. P. 147–161.

23. Brainard, G. C. Human melatonin regulation is not mediated by the three cone photopic visual system / G. C. Brainard [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 433–436.

24. Cajochen, C. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep / C. Cajochen, K. Kräuchi, A. Wirst-Justice // J. Neuroendocrinol. 2003. Vol. 15. P. 432–437.

25. Czeisler, C. A. The effect of light on the human circadian pacemaker // In: Waterhous J.M. (ed). Circadian clocks and their adjustment. Chichester, UK: John Wiley and Sons, 1995. P. 254–302.

26. Czeisler, C.A., Buxton, O.M., Khalsa, S.B. The human circadian timing system and sleep-wake regulation // In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (eds.). Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2005. Part 1. Sect. 1. Ch. 31. P. 375–394.

27. Czeisler, C. A. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pace-maker / C. A. Czeisler [et al.] // Science. 1999. Vol. 284. P. 2177–2181 Czeisler, Wright, 1999.

28. De Lecea, L. A cortical neuropeptide with neuronal depressant and sleep-modulating properties / L. De Lecea [et al.] // Nature. 1996. Vol. 381. P. 242.

29. Dubocovich, M. L. Melatonin receptors: role on sleep, and circadian rhythm regulation / M. L. Dubocovich // Sleep Med. 2007. Suppl. 3. P. 34–42.

30. Gooley, J. J. Melanopsin in cells of origin of the retinohypjthalamic tract / J. J. Gooley [et al.] // Natural Neurosci. 2001. № 4. P. 1165.

31. Iguchi, H. Age-dependent reduction in serum melatonin concentration in Healthy human subjects / H. Iguchi, K. L. Kato, H. Ibayashi // J. Clin. Endocr. 1982. Vol. 55. P. 27–29.

32. Jones, B. E. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex / B. E. Jones // Prog. Brain Res. 2004. P. 145–157.

33. Jones, B. E. Arousal systems / B. E. Jones // Front Biosci. 2003. № 8. S438.

34. Kavanau, J. L. Evolutionary aspects of sleep and its REM and NREM states / J. L. Kavanau // Advances in Cell Aging and Gerontology. 2005. Vol. 17. P. 1–32.

35. Kavanau, J. L. Memory, sleep, and evolution of mechanisms of synaptic efficacy maintenance / J. L. Kavanau // *Neurosci.* 1997. Vol. 79. P. 7–44.
36. Klein, D. C. Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock / D. C. Klein, R. Y. Moore, S. M. Reppert (eds.). New York: Oxford Univ. Press, 1991.
37. Kryger, M. H. Principles and practice of sleep medicine / M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement (eds.). 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2005.
38. Lavie, P. Ultradian rhythm: gates of sleep and wakefulness. In: Schultz H., Lavie P. (eds). *Ultradian rhythms in physiology and Behavior* / P. Lavie. New York: Springer-Verlag, 1985. P. 148–164.
39. Lavie, P., Luboshitzky, R. Melatonin: possible role in human sleep and reproduction // In: Hayaishi O., Inoue S. (eds). *Sleep and sleep disorders: from molecule to behavior.* Tokyo: Academic Press, 1997. P. 209–222.
40. Lewy, A. J. The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position / A. J. Lewy, N. I. Culter, R. L. Sack // *J. Biol. Rhythms.* 1999. Vol. 14. P. 227–236.
41. Lockley, S. W. High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wave-length light / S. W. Lockley, G. C. Brainard, C. A. Czeisler // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 4502–4505.
42. Malasanos, L. Health assessment / L. Malasanos, V. Barkauskas, K. Stoltenberg-Allen. 4th ed. St. Louis: The C.V. Mosby Company, 1990. P. 90–93.
43. McGinty, D. Brain structures and mechanisms involved in the generation of NREM sleep: focus on the preoptic hypothalamus / D. McGinty, R. Szymuziak // *Sleep Med.* 2001. № 5. P. 323–342.
44. Mitsugi, N. Simultaneous determination of blood levels of corticosterone and growth hormone in the rat: relation to the sleep-wakefulness cycle / N. Mitsugi, F. Kimura // *Neuroendocrinology.* 1985. Vol. 41. P. 149–153.
45. Monnier, M. The activating effect of histamine on the central nervous system / M. Monnier, R. Sauer, A. M. Hatt // *Int. Rev. Neurobiol.* 1970. № 12. P. 265.
46. Moore, R. Y. The retinohypothalamic tract originates from a distinct subset of retinal ganglion cells / R. Y. Moore, J. C. Speh, J. P. Card // *J. Comp. Neurol.* 1995. Vol. 352. P. 351–356.
47. Moruzzi, G. Brain stem reticular formation and activation of the EEG / G. Moruzzi, H. W. Magoun // *Clin. Neurophysiol.* 1949. № 1. P. 455–473.
48. NIH-State-of-the Science Conference Statement on manifestation and management of chronic insomnia in adults // *NIH Consens. State Sci. Statements.* 2005. Vol. 22, № 2. P. 1–30.
49. Obal, F. Jr. Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep / F. Jr. Obal, J. M. Krueger // *Front Biosci.* 2003. № 8. P. 520–550.
50. Pace-Shott, E. F. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks / E. F. Pace-Shott, J. A. Hobson // *Nature Review Neuroscience.* 2002. Vol. 3. P. 591–605.
51. Reinoso-Suares, F. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep / F. Reinoso-Suares [et al.] // *Sleep Med. Revs.* 2001. Vol. 5, № 1. P. 63–77.
52. Sadun, A. A. A retinohypothalamic tract pathway in man: light mediation of circadian rhythms / A. A. Sadun, J. D. Schaechter, L. F. Smith // *Brain Res.* 1984. Vol. 302. P. 371–377.
53. Sakurai, T. Orexin: a link between energy homeostasis and adaptive behaviour / T. Sakurai // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2003. Vol. 6, № 4. P. 353.

54. Scheer, F., Cajochen, C., Turek, F., Czeisler, Ch. Melatonin in the regulation of sleep and circadian rhythms // In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (eds.). Principles and practice of sleep medicine. 4 th ed. Philadelphia: Sandeers, 2005. Part I. Ch. 32. P.395–404.
55. Shanahan, T.L. Light exposure induces equivalent phase shifts of the endogenous circadian rhythms of circulating plasma melatonin and core body temperature in men / T. L. Shanahan, C. A. Czeisler // J. Clin. ENDOCRINOL. Metab. 1991. Vol. 73. P. 227–235.
56. Shanahan, T. L. Resetting the melatonin rhythm with light in human / T. L. Shanahan, J. M. Zeitzer, C. A. Czeisler // J. Biol. Rhythms. 1997. № 12. P. 556–567.
57. Stickgold, R. Sleep: off-line memory processing / R. Stickgold // Trends Cognitive Sci. 1998. № 2. P. 484–492.
58. Touitou, Y. Human aging and melatonin / Y. Touitou // Exp. Gerontol. 2001. Vol. 36. P. 1083–10100.
59. Vanni-Mercier, G. Neurones spécifiques de l'éveil dans l'hypothalamus postérieur / G. Vanni-Mercier, K. Sakai, M. Jouvet // CR Acad. Sci. Paris, 1984. Vol. 298. P. 195.
60. Wehr, T. A. Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans / T. A. Wehr [et al.] // Am. J. Physiol. 1993. Vol. 265. R846–R857.
61. Wehr, T. A. Suppression of men's responses to seasonal changes in day length by modern artificial lighting / T. A. Wehr [et al.] // Am. J. Physiol. 1995. Vol. 269. PR173–R178.
62. Wever, R. The circadian system of man / R. Wever. Berlin: Springer, 1979.