ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2019, том 45, № 4, с. 96–105

ОБЗОРЫ

УДК 612.826.4.612.822.81.616.8-092

УЧАСТИЕ ОРЕКСИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА В РЕГУЛЯЦИИ ЦИКЛА “СОН–БОДРСТВОВАНИЕ”

© 2019 г. Ю. В. Гаврилов[1, *], К. З. Деревцова[1], Е. А. Корнева[1, 2]

[1]ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

[2]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: yury-doctor@mail.ru

Поступила в редакцию 28.05.2018 г.
После доработки 26.09.2018 г.
Принята к публикации 01.11.2018 г.

В статье приведены современные исследования, посвященные изучению орексинергической системы мозга у животных и человека. Рассматриваемая нейромедиаторная система вовлечена в регуляцию широкого спектра реакций мозга, происходящих в живом организме во время бодрствования. В данной работе отражена современная концепция о триггерной роли орексинов *A* и *B* в инициации пробуждения, а также приведены научные взгляды ряда крупных исследователей на изучаемую проблему. Орексин-содержащие нейроны, локализованные в гипоталамусе, играют одну из ведущих ролей в регуляции активности аминергических систем головного мозга во время активного бодрствования. Обобщение научных данных, накопленных за последние 10 лет изучения орексинергической системы мозга, позволили существенно расширить существующие представления о механизмах регуляции цикла “сон–бодрствование”. Прогресс в установлении, происходящих в мозге закономерностей и явлений, необходимых для нормальной смены цикла “сон–бодрствование”, формируют фундаментальную основу для разработки новых методов коррекции нарушений этих процессов.

Ключевые слова: цикл “сон–бодрствование", орексин, гипоталамус, нарколепсия.

DOI: 10.1134/S0131164619030056

Орексин-содержащие нейроны гипоталамуса играют одну из ведущих ролей в активации всех популяций нейронов, принимающих участие в поддержании состояния бодрствования. Открытые в 1998 г. орексины *A* и *B* (другое название – гипокретины 1 и 2) первоначально отнесли к системам мозга, регулирующим аппетит и пищевое поведение по причине сходства их химической структуры с секретинами [1, 2]. Однако вскоре появились свидетельства того, что недостаточность функции орексинергической системы различного генеза приводит к формированию нарколептического фенотипа у человека и животных, при котором, прежде всего, нарушается процесс перехода из состояния бодрствования в состояние сна и наоборот. При этом, течение самих фаз цикла “сон–бодрствование” часто остается сохранным [3]. Стало известно, что именно гибель орексин-содержащих нейронов гипоталамуса, равно как и различные нарушения лиганд-рецепторного взаимодействия в орексинергической системе приводят к развитию заболевания – нарколепсии. Примерно у 90% больных нарколепсией в спинномозговой жидкости не обнаруживается орексин [4]. При выраженном снижении количества орексин-содержащих нейронов в гипоталамусе течение нарколепсии осложняется катаплексическими приступами и атонией [5].

Патогенетический механизм катаплексических приступов хорошо изучен [6, 7]. Установлено, что часть орексин-содержащих нейронов гипоталамуса посылает свои аксоны к ГАМК-ергическим нейронам, локализованным в области вентролатерального околоводопроводного серого вещества (*vLPAG*) и латеральной части покрышки моста (*LPT*), а также к серотонинергическим нейронам дорзальных ядер шва, норадренергическим нейронам голубого пятна, мотонейронам спинного мозга. При бодрствовании, когда орексин-синтезирующие нейроны максимально активны, высвобождение орексина приводит к тонической деполяризации вышеперечисленных групп нейронов. Помимо этого в состоянии бодрствования орексины оказывают ингибирующее действие на активность нейронов субдорзолатерального ядра (*SLD*), синтезирующих ГАМК. Таким образом, орексин-содержащие нейроны гипоталамуса при бодрствовании участвуют в регуляции постурального мышечного тонуса. При дефиците орексинов такая регуляция становится

невозможной или недостаточной, и в этом случае при активации структур лимбической системы (стресс, переживание сильных эмоций, значительная физическая нагрузка) нейроны субдорзолатерального ядра (*SLD*) высвобождают ГАМК, что приводит к ингибированию активности ГАМК-ергических нейронов *vLPAG* и *LPT*. Нейроны *SLD*, не получая тормозные сигналы со стороны орексин-содержащих нейронов, активируют нейроны в медиальной части продолговатого и спинного мозга, гиперполяризуя мембраны спинальных мотонейронов, что и приводит к резкой потере постурального мышечного тонуса. Таким образом, в условиях дефицита орексинов возникают приступы катаплексии, характеризующиеся кратковременной мышечной атонией. Часто во время приступов сохраняется сознание, и неспособность производить любые сознательные движения в этот момент, может вызывать у пациентов, страдающих нарколепсией/катаплексией панические реакции [8].

Ключевая роль орексин-содержащих нейронов гипоталамуса в активации большинства нейронных популяций, входящих в восходящую активирующую ретикулярную систему (ВАРС), осуществляется благодаря наличию эфферентных проекций, направленных к нейронам всех так называемых “центров бодрствования” в центральной нервной системе. Холинэргические нейроны базальных ядер переднего мозга и покрышки моста [9], гистаминергические нейроны ядер заднего гипоталамуса [10], серотонинергические нейроны дорзального ядра шва [9, 11, 12], норадренергические нейроны голубого пятна получают активирующие сигналы со стороны гипоталамических орексин-содержащих нейронов во время бодрствования [11]. Аналогичным образом, *in vitro* исследования показали, что орексины могут активировать дофаминергические нейроны вентрально-тегментальной области и ГАМК-ергические нейроны [13]. Кроме того, орексин-содержащие нейроны оказывают активирующее влияние через проекции к нейронам дорзальной части ретикулярной формации, входящей в систему ВАРС [14], неспецифическим ядрам таламуса [15], таламокортикальным волокнам [16] и кортикальным нейронам VI слоя [17]. Дополнительными исследованиями *in vivo* с использованием микроинъекций орексина *A* в область базальных ядер переднего мозга [18, 19], туберомаммилярного ядра [20], латеродорзального тегментума [21] и ретикулярной формации [22] продемонстрирован эффект пролонгирования состояния бодрствования. Орексин-содержащие нейроны гипоталамуса могут также напрямую активировать мотонейроны спинного мозга, поддерживая мышечный тонус [23]. На мембранах вышеперечисленных групп нейронов мозга экспрессируются рецепторы к орексину обоих подтипов [24]. Микроинъекции орексина *A* в данные структуры поддерживали состояние бодрствования у крыс и кошек, а также угнетали обе фазы сна [25–30].

Активность орексин-содержащих нейронов подвержена суточным колебаниям – повышается в период активности и снижается в период покоя [31]. И хотя предположение о том, что орексин-содержащие нейроны могут получать эфферентные сигналы напрямую от супрахиазматических ядер гипоталамуса (*SCN*) подтвердить не удалось, разрушение нейронов последнего приводило к исчезновению суточных колебаний выброса орексинов [32]. Орексин-синтезирующие нейроны получают эфферентные проекции от нейронов опорного ядра терминального тяжа (*BST*), суправентрикулярной зоны (*SZ*) и дорзомедиального ядра гипоталамуса (*DMH*) [33, 34], которые, в свою очередь, напрямую активируются импульсами, идущими от нервных клеток *SCN* [35]. Разрушение нейронов *DMH*, часть проекций которого направлена к орексин-содержащим нейронам, приводит к нарушению циркадного ритма [36]. Ряд авторов полагают, что в инициации активности гипоталамических орексин-содержащих нейронов ведущее значение играют метаболические и нутриционные показатели, а фактор уровня освещенности второстепенен [37].

Повышение уровня экспрессии *c-fos* гена в орексин-позитивных нейронах гипоталамуса наблюдается у крыс во время естественного пробуждения. Применение препаратов против нарколепсии (метамфетамин и модафинил) увеличивает количество *c-Fos*-позитивных клеток на 50%, а длительное лишение сна – на 32–36% [38–40]. Как отмечалось ранее, главными мишенями эффекторных влияний со стороны орексин-содержащих нейронов являются “центры бодрствования”, и хотя проекции орексин-содержащих нейронов обнаружены в преоптической области, орексины не оказывают влияния на ГАМК-ергические нейроны, расположенные в вентролатеральном преоптическом ядре [41].

Систематизация и обобщение накопленных научных данных об орексинергической системе мозга позволило выдвинуть предположение о ее интегративной роли в процессе поддержания состояния бодрствования [42]. По всей вероятности, совокупность, поступающих извне сигналов, в сочетании с изменениями внутренних гомеостатических параметров модулирует активность орексин-содержащих нейронов гипоталамуса, оптимизируя необходимый для имеющихся условий внешней среды уровень “алертности”, бодрствования, физической и познавательной активности [43].

Реакция орексинергической системы гипоталамуса на изменение внешней и внутренней сред организма

Орексин-содержащие нейроны гипоталамуса реагируют на широкий спектр периферических и центральных сигналов, отражающих уровень метаболизма и психоэмоциональные реакции [43–45]. Нейроны, синтезирующие орексин, активируются в состоянии голода [46] и, учитывая их стимулирующий эффект в отношении остальных "центров бодрствования", они, по-видимому, являются первичным звеном, запускающим реакцию пробуждения и подавления сна, вызванного наступлением голода или ограничением пищи. В подтверждение этого предположения можно привести данные о том, что у мышей, нокаутных по препроорексину (*PPO*), отсутствует реакция пробуждения и поисковое поведение в ответ на голод [47]. В противоположность этому, при наступлении сытости, возрастающие после приема пищи уровни глюкозы, лептина и нейропептида *Y*, приводят к снижению активности орексин-содержащих нейронов *in vitro* [47]. Помимо голода, орексин-содержащие нейроны активируются и инициируют реакцию пробуждения при повышении концентраций окситоцина, вазопрессина, нейротензина, грелина, аргинина, холицистокинина, а также при возникновении гипоксии и гиперкапнии [48, 49]. Используя *patch-clamp* метод *in vitro*, регистрирующий активность орексин-содержащих нейронов на срезах мозга, *R.H. Williams et al.* продемонстрировал чувствительность этих нейронов к минимальным колебаниям уровня CO_2 и pH [50]. Внутриутробная гипоксия приводила к замедлению сроков формирования орексинергической системы у 14-дневных крыс и формированию нарушений цикла "сон–бодрствование" у взрослых животных в виде сокращения медленноволновой фазы сна, увеличения прерывистости сна и числа переходов от медленноволновой к быстроволновой фазе сна [51]. У мышей, нокаутных по гену *PPO*, наблюдается сглаженный центральный хеморефлекс и снижение реакции пробуждения при гипоксии и гиперкапнии [52–54].

В ряде работ показано влияние психоэмоционального статуса на интенсивность спонтанной деполяризации орексин-содержащих нейронов во время бодрствования. Орексин-содержащие нейроны гипоталамуса получают информацию о психоэмоциональном статусе через афферентные пути от структур преоптической области, дорзомедиального ядра, миндалины, латеральной перегородки и опорного ядра терминального тяжа, являющегося частью амигдалярного комплекса [55, 56]. Эти структуры принимают участие в регуляции функций вегетативной нервной системы, эмоций, циркадных ритмов, аппетита, цикла "сон–бодрствование".

Установлено, что кратковременный стресс активирует орексин-содержащие нейроны гипоталамуса [57–60], тогда как длительный, хронический стресс угнетает синтез орексинов. Ряд авторов склонны полагать, что орексин-содержащие нейроны гипоталамуса при развертывании стрессорной реакции играют роль медиаторной системы, "переключающей" структуры мозга в режим готовности к предстоящим физическим нагрузкам и затратам энергии. Орексин-содержащие нейроны экспрессируют на своих мембранах рецепторы к широкому спектру стрессорных гормонов, при связывании с которыми, они активируют множество эффекторных механизмов, ускоряющих метаболизм, сердечный ритм, кровяное давление и проводимость нервных импульсов [60, 61].

Помимо модулирующих влияний со стороны эндокринной и нервной систем гипоталамические орексин-содержащие нейроны получают сигналы от структур и органов, участвующих в развертывании иммунного ответа [62, 63]. Показано, что введение липополисахарида (ЛПС), *TNF*-α, *IL*-1 подавляет активность орексин-содержащих нейронов гипоталамуса [64–66]. Активация орексин-содержащих нейронов (по белку *c-Fos*) при исследовательском поведении у крыс значительно снижается после введения ЛПС [65]. В ночное время, когда животные активны, введение ЛПС приводит к снижению активации орексин-содержащих нейронов [65].

У мышей, подвергнутых пищевой 12-часовой депривации, через 6 ч после введения ЛПС наряду со снижением аппетита, происходит снижение экспрессии гена *c-Fos* в орексин-позитивных нейронах латеральной гипоталамической области [65]. На модели сепсиса у мышей продемонстрировано снижение степени активации орексин-содержащих нейронов через 48 ч после прокола слепой кишки [67]. Авторы приведенных исследований полагают, что ингибирование активности орексин-содержащих нейронов гипоталамуса на начальных этапах иммунного ответа имеет важное биологическое значение и направлено, главным образом, на адаптационную перестройку организма для эффективной борьбы с инфекцией. Известно, что продромальный период характеризуется угнетением бодрствования, снижением познавательной и моторной активности. В реализации этих эффектов немаловажную роль играют центральные регуляторные влияния, ингибирующие активацию системы орексин-содержащих нейронов гипоталамуса. В то же время в ряде работ продемонстрирован и противовоспалительный эффекторексина *A* [68, 69]. На модели эндотоксинового шока у мышей внутривенное

введение орексина *A* приводило к снижению уровней *IL*-17 и *IFN*-γ, а также *IL*-6 и *TNF*-α в крови, а также способствовало снижению избыточной продукции провоспалительных цитокинов и повышало активацию гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и приводило к улучшению показателей выживаемости животных [68].

Необходимо упомянуть и модулирующий эффект химических соединений, вызывающих подъем настроения и ощущение удовольствия, на орексинергическую систему мозга. Эндогенные каннабиноиды, природные опиоиды (эндорфины и энкефалины), а также серотонин ингибируют активность и снижают частоту спонтанной деполяризации орексин-содержащих нейронов гипоталамуса [70]. При эйфории, обусловленной активацией дофамин-синтезирующих нейронов *VTA*, также наблюдается снижение степени активации орексин-содержащих нейронов гипоталамуса [71]. В то же время поисковое, мотивированное поведение индивида, физическая активность сопровождаются высоким уровнем спонтанной деполяризации орексин-содержащих нейронов гипоталамуса [72]. Ингибирующий эффект, оказываемый на систему орексин-содержащих нейронов веществами, принимающими участие в реализации реакции позитивного подкрепления, по-видимому, является своего рода обратной связью, свидетельствующей об удовлетворении актуальной потребности и инициирующей следующее за этим угнетение поисковой ориентировочной деятельности и других проявлений мотивированного поведения. Такое снижение познавательной и моторной активности имеет важное приспособительное значение и позволяет индивиду экономно расходовать энергию. Интересно, что при беременности и лактации под воздействием пролактина синтез орексина в орексин-содержащих нейронах также ингибируется, способствуя угнетению уровня бодрствования, снижению познавательной и моторной активности в этот период [71].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что система орексин-содержащих нейронов гипоталамуса является важным звеном, опосредующим нейронную пластичность, обучение и запоминание [72, 73]. Именно в присутствии орексина в мозге формируется реакция позитивного подкрепления при предъявлении стимулов, вызывающих подъем настроения или ощущение удовольствия [74]. Орексин-содержащие нейроны гипоталамуса занимают центральное место в мезолимбическом и мезокортикальном путях (цепочках) в мозге, отвечающие за выработку мотивированного поведения и появление психологической зависимости. Одной из эфферентных мишеней орексин-содержащих нейронов являются дофамин-синтезирующие нейроны *VTA*. Эти нейроны условно включены в мезолимбическую дофаминергическую систему, которая связана со структурами лимбической системы и коры больших полушарий и играет важную роль в формировании подкрепляемого поведения, мотивации, процессах обучения, памяти и контроля движений.

Одним из способов лечения нарколепсии является прием психостимуляторов, таких как амфетамины, метилфенидат, модафинил и лекарства из группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина. Несмотря на то, что эти препараты вызывают зависимость у широкого населения, этого не наблюдается у больных нарколепсией. Нокаутные по *PPO*, равно как и здоровые животные на фоне введения антагонистов рецепторов к орексинам, не формируют привыкания к наркотическим веществам [75, 76]. Приведенные данные свидетельствуют о ключевой роли орексинергической системы мозга в процессах формирования психофизической зависимости. Предположительно, орексин-содержащие нейроны, активируясь при введении наркогенов, приводят к долговременной синаптической потенциации дофаминергические нейроны *VTA*, что в конечном итоге приводит к морфофункциональной перестройке мембран и появлению дополнительных *AMPA*-рецепторов на постсинаптических мембранах дофаминергических нейронов. Повторяющееся воздействие различными наркогенами инициирует долговременные ультраструктурные изменения в вентральной области покрышки, что создает физиологическую основу для формирования аддиктивных расстройств [75, 77–79].

Морфофункциональные особенности популяции орексин-содержащих нейронов гипоталамуса

Орексин-содержащие нейроны гипоталамуса обладают синаптической пластичностью и способны к одномоментному изменению своих морфофункциональных характеристик, модифицируя силу синаптической передачи на своих мембранах в зависимости от характера и частоты получаемых активирующих сигналов. Это свойство обуславливает чувствительность этой нейромедиаторной системы к любым изменениям во внешней и внутренней среде организма и ее участие в столь широком спектре физиологических реакций. Изучение орексин-содержащих нейронов позволило установить способность этих клеток к пространственной реорганизации синапсов, характер которой регулируется меняющимися условиями внешней и внутренней сред организма. Электрофизиологические ультраструктурные исследования продемонстрировали уникальные особенности организации синапсов, которые создают необходимый базис для эффективного осу-

ществления орексин-синтезирующими нейронами своих функций. Использование на срезах мозга с орексин-содержащими нейронами *whole-cell patch clamp* метода, позволило установить, что частота миниатюрных возбуждающих постсинаптических сигналов (*mEPSCs*) генерируемых телами этих нейронов была в 10 раз выше, чем частота миниатюрных ингибиторных сигналов (*mIPSCs*) [80]. В этой же работе показано, что на телах орексин-содержащих нейронов расположены в большей степени ассиметричные (предположительно возбуждающие) синапсы, нежели симметричные (предположительно тормозящие) [81]. Ранее установлено, что ингибирование передачи глутамата на орексин-содержащие нейроны путем селективной блокады ионотропных *NMDA*- и *AMPA*-рецепторов ослабляет спонтанную деполяризационную активность этих нейронов. Введение антагонистов к GABA-рецепторам не оказывает никакого эффекта на спонтанную импульсную активность орексин-содержащих нейронов [81]. Приведенные результаты свидетельствуют о том, что тела орексин-содержащих нейронов иннервируются главным образом глутаматергическими волокнами [82] и, соответственно, получают в основном активирующие афферентные сигналы. Эта особенность отличает орексин-содержащие клетки от пирамидальных нейронов неокортекса, которые также обладают синаптической пластичностью, однако получают афферентные сигналы через ГАМК-ергические синапсы.

Другим важным фактором, вносящим свой вклад в процесс изменения работы синапсов, является преобладание ионотропных *AMPA*-рецепторов на постсинаптических мембранах орексин-синтезирующих клеток гипоталамуса. Это свойство отличает их от нейронов гиппокампа, на которых представлено большое количество синапсов, где на мембранах выставлены только *NMDA*-рецепторы. Ряд авторов полагает, что благодаря такой пространственной организации синапсов передача сигналов, идущих к орексин-содержащим нейронам, происходит максимально быстро и с большей долей эффективности [61, 80, 83]. Ограничение доступа к пище, голод, депривация сна приводят к длительному потенцированию глутаматергических синапсов на постсинаптических мембранах орексин-содержащих нейронов, что вызывает усиление восприятия последующих афферентных сигналов, идущих от структур, использующих нейромедиатор глутамат [80, 83–85].

Во всех орексин-содержащих нейронах гипоталамуса экспрессируется секретируемый нейрональный белок *NARP* (пентраксин, регулирующий нейрональную активность) [86]. Он связан с регуляцией процесса синаптической передачи и кодируется одним из генов раннего ответа. Роль этого белка в формировании синаптической пластичности заключается в регуляции процесса кластеризации *AMPA*-рецепторов, в результате которой происходит миграция рецепторных субъединиц вдоль поверхности мембраны к окаймленным ямкам и дальнейшая фиксация в этой области. При кластеризации рецепторов в зоне ямок происходит вытеснение ненужных белков со стороны внешней поверхности плазмалеммы. Зона окаймленных ямок – участок сортировки молекул, избирательного накопления рецепторов, а затем и комплексов лиганд-рецепторов. Взаимодействие лиганда с рецептором вызывает быстрое, почти трехкратное увеличение количества ямок. Далее зона ямок с участками лиганд-рецепторного комплекса увеличивается до критических размеров в течение 1 мин, т.е. идет процесс инвагинации [84]. Благодаря этому механизму происходит агрегация рецепторов на постсинаптических возбуждающих мембранах, что приводит к повышению силы синапса и увеличении длительности потенцирования сигнала, приходящего на этот синапс [84, 87].

Известно, что основную часть активирующих сигналов орексин-содержащие нейроны гипоталамуса получают от глутаматергических волокон, образованных понтинными нейронами парабрахиального комплекса (медиальная и латеральная части ядра). Как отмечалось выше, нейроны парабрахиального комплекса входят в систему ВАРС и являются ведущим центром, инициирующим пробуждение и поддерживающим состояние бодрствование. Способность орексин-содержащих нейронов к быстрому “подстраиванию” восприимчивости к этим сигналам в зависимости от конкретных условий среды обеспечивают функциональный базис для адаптивного подбора необходимого уровня алертности и активации этой нейромедиаторной системы согласно имеющемуся контексту стимулов.

В орексин-содержащих нейронах синтезируется *VGLUTs* (везикулярный транспортер глутамата), при помощи которого также осуществляется модуляция эфферентных сигналов, посылаемых этими клетками. Связанный с транспортным белком глутамат упаковывается в разные с орексинами везикулы, однако высвобождение этих нейромедиаторов осуществляется из одной терминали. Одновременное высвобождение глутамата и орексинов активирует нейроны основания переднего мозга и других областей. Однако для высвобождения глутамата нет необходимости в высокой частоте стимуляции, тогда как выброс орексинов происходит при возрастании интенсивности афферентных сигналов. Таким образом, при незначительной степени активации орексин-содержащих нейронов из нервных окончаний выделяется глутамат, в случае увеличения активности нейронов, синтезирующих орексин,

на постсинаптические мембраны выбрасывается и орексин [88].

И наконец, новейшие данные, полученные с помощью конфокальной микроскопии и флуоресценции, позволили раскрыть уникальный механизм, благодаря которому изменяются морфофункциональные характеристики орексин-содержащих нейронов в зависимости от времени суток. Установлено, что аксо-соматические характеристики нервных окончаний, оканчивающихся на орексин-позитивных нейронах, могут модифицироваться с участием определенных транспортных и адаптерных (каркасных) белков, удерживающих рецептор в синапсе. Тройная иммунофлуоресцентная метка и конфокальная микроскопия использовались для визуализации орексина *A* в области перикария, а в области варикозных расширений аксонов детектировали комплексы синаптофизина (*Syn*) с везикулярным транспортером глутамата (*VGluT2*), или везикулярным транспортером ГАМК (*VGAT*). Возрастание концентраций переносчиков глутамата выявлено в ночное время, тогда как переносчики ГАМК в везикулы синтезируются главным образом в дневное время суток. Более того, эти белки-переносчики являются не единственными инструментами, с помощью которых меняется функциональная активность орексин-содержащих нейронов. Наряду с везикулярным транспортером глутамата (*VGluT2*) в ночное время суток увеличивается количество адаптерного белка *PSD*95, который удерживает рецептор глутамата на постсинаптической мембране аксосоматического синапса. В ночное время суток помимо везикулярного транспортера ГАМК (*VGAT*) возрастает концентрация гефирина, который фиксирует рецепторы ГАМК на постсинаптической мембране аксосоматического синапса. Такое локальное циркадианное переключение функциональной активности детерминирует восприимчивость к глутамату в период активного бодрствования и к ГАМК во сне [89]. Это открытие подтверждает положение об интегративной функции орексин-содержащих нейронов, которые играют роль главного командного центра, принимая и обрабатывая внутренние и внешние сигналы [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система орексин-содержащих нейронов, расположенная в гипоталамусе вблизи важнейших проводящих путей мозга, по-видимому, играет важную роль в регуляции адаптационных механизмов под влиянием меняющихся условий среды.

Орексинергическая система мозга эволюционно архаична и обнаруживается в головном мозге рыб. И хотя, показано отсутствие парадоксального сна у этих пойкилотермных животных, нокаутные по *PPO* рыбки Данио-рерио демонстрируют признаки нарколепсии. По-видимому, появление и развитие орексинергической системы в мозге произошло после того, как произошла цефализация нервной системы и появилась потребность в структуре, модулирующей функции систем, в частности моноаминергических, которые в свою очередь, активируют бодрствование [91].

Таким образом, орексинергическая система мозга, интегрируя эмоциональные, метаболические и циркадианные сигналы, определяет уровень активности поведенческих и физиологических реакций во время пробуждения и бодрствования, соответствующий физиологическому состоянию организма и условиям среды. Основной эффекторной функцией орексин-синтезирующих нейронов гипоталамуса является регуляция активности аминергических систем головного мозга во время активного бодрствования. Во время быстрого сна активность функции аминергических “центров бодрствования”, равно как и орексинергической системы, угнетена.

Координирующая роль орексинергической системы мозга охватывает все структуры мозга, вовлеченные в поддержание состояния бодрствования при участии моноаминовых нейромедиаторов. Треть афферентных проекций, образуемых орексин-содержащими нейронами гипоталамуса, иннервирует норадренергические нейроны голубого пятна, основной функцией которых является интеграция и передача информации об уже наступивших изменениях состояния различных систем организма. Именно через активацию орексинами норадренергических нейронов *LC* осуществляется регуляция поведенческого возбуждения и автономных функций во время бодрствования. Через дофаминергическую систему опосредуются реакции лимбической системы; синергично с норадренергическими нейронами голубого пятна, серотонинергические нейроны ядер шва регулируют поддержание мышечного тонуса и функции вегетативной нервной системы. Расположенные в непосредственной близости от орексин-содержащих нейронов гистаминергические нейроны *TMN*, по-видимому, координируют сознательную деятельность, которая связана с таламо-кортикальной и другими системами переднего мозга [92, 93]. Наличие указанного паттерна проекций, образуемых орексин-содержащих нейронами гипоталамуса, широкий спектр возможных механизмов модуляции самими нейронами афферентных сигналов, приходящих к их постсинаптическим мембранам, способность этих клеток модулировать эфферентные сигналы в зависимости от интенсивности приходящей афферентной импульсации, функциональная дивергентность орексинов *A* и *B* и рецепторов к ним – все эти механизмы призваны осуществлять взаимодействие орексинергической системы с другими структурами мозга, образуя

автономную регуляторную структуру, выполняющую как триггерную, так и стимулирующую функции.

Финансирование работы. Исследование выполнено в рамках НИР № 0557-2019-0010.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *de Lecea L., Kilduff T.S., Peyron C. et al.* The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. V. 95. № 1. P. 322.
2. *Sakurai T., Amemiya A., Ishii M. et al.* Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior // Cell. 1998. V. 92. № 4. P. 573.
3. *Adamantidis A., de Lecea L.* Physiological arousal: a role for hypothalamic systems // Cell. Mol. Life Sci. 2008. V. 65. № 10. P. 1475.
4. *Mignot E., Taheri S., Nishino S.* Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders // Nature Neuroscience. 2002. V. 5. P. 1071.
5. *Thannickal T.C., Moore R.Y., Nienhuis R. et al.* Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy // Neuron. 2000. V. 27. № 3. P. 469.
6. *Mahoney C.E., Agostinelli L.J., Brooks J.N. et al.* GABAergic Neurons of the Central Amygdala Promote Cataplexy // J. Neurosci. 2017. V. 37. № 15. P. 3995.
7. *Weber F., Hoang Do J.P., Chung S. et al.* Regulation of REM and Non-REM Sleep by Periaqueductal GABAergic Neurons // Nat. Commun. 2018. V. 9. № 1. P. 354.
8. *Swick T.J.* Treatment paradigms for cataplexy in narcolepsy: past, present, and future // Nat. Sci. Sleep. 2015. V. 7. P. 159.
9. *Kohlmeier K.A., Watanabe S., Tyler C.J. et al.* Dual orexin actions on dorsal raphe and laterodorsal tegmentum neurons: noisy cation current activation and selective enhancement of Ca2 + transients mediated by L-type calcium channels // J. Neurophysiol. 2008. V. 100. № 4. P. 2265.
10. *Bayer L., Eggermann E., Serafin M. et al.* Orexins (hypocretins) directly excite tuberomammillary neurons // Eur. J. Neurosci. 2001. V. 14. P. 1571.
11. *Brown R.E., Sergeeva O.A., Eriksson K.S., Haas H.L.* Convergent excitation of dorsal raphe serotonin neurons by multiple arousal systems (orexin/hypocretin, histamine and noradrenaline) // J. Neurosci. 2002. V. 22. № 20. P. 8850.
12. *Liu R.J., van den Pol A.N., Aghajanian G.K.* Hypocretins (orexins) regulate serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirect actions // J. Neurosci. 2002. V. 22. № 21. P. 9453.
13. *Korotkova T.M., Sergeeva O.A., Eriksson K.S. et al.* Excitation of ventral tegmental area dopaminergic and nondopaminergic neurons by orexins/hypocretins // J. Neurosci. 2003. V. 23. № 1. P. 7.
14. *Brown R.E., Winston S., Basheer R. et al.* Electrophysiological characterization of neurons in the dorsolateral pontine rapid-eye-movement sleep induction zone of the rat: intrinsic membrane properties and responses to carbachol and orexins // Neuroscience. 2006. V. 143. № 3. P. 739.
15. *Govindaiah G., Cox C.L.* Modulation of thalamic neuron excitability by orexins // Neuropharmacology. 2006. V. 51. № 3. P. 414.
16. *Lambe E.K., Aghajanian G.K.* Hypocretin (orexin) induces calcium transients in single spines postsynaptic to identified thalamocortical boutons in prefrontal slice // Neuron. 2003. V. 40. № 1. P. 139.
17. *Bayer L., Serafin M., Eggermann E. et al.* Exclusive postsynaptic action of hypocretin-orexin on sublayer 6b cortical neurons // J. Neurosci. 2004. V. 24. № 30. P. 6760.
18. *Espana R.A., Baldo B.A., Kelley A.E., Berridge C.W.* Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action // Neuroscience. 2001. V. 106. № 4. P. 699.
19. *Thakkar M.M., Ramesh V., Strecker R.E., McCarley R.W.* Microdialysis perfusion of orexin-A in the basal forebrain increases wakefulness in freely behaving rats // Arch. Ital. Biol. 2001. V. 139. № 3. P. 313.
20. *Huang Z.L., Qu W.M., Li W.D. et al.* Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. V. 98. № 17. P. 9965.
21. *Xi M.C., Morales F.R., Chase M.H.* Effects on sleep and wakefulness of the injection of hypocretin-1 (orexin-A) into the laterodorsal tegmental nucleus of the cat // Brain Res. 2001. V. 901. P. 259.
22. *Watson C.J., Soto-Calderon H., Lydic R., Baghdoyan H.A.* Pontine reticular formation (PnO) administration of hypocretin-1 increases PnO GABA levels and wakefulness // Sleep. 2008. V. 31. № 4. P. 453.
23. *Yamuy J., Fung S.J., Xi M., Chase M.H.* Hypocretinergic control of spinal cord motoneurons // J. Neurosci. 2004. V. 24. № 23. P. 5336.
24. *Trivedi P., Yu H., MacNeil D.J. et al.* Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain // FEBS Lett. 1998. V. 438. № 1–2. P. 71.
25. *Bourgin P., Huitrón-Résendiz S., Spier A.D. et al.* Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons // J. Neurosci. 2000. V. 20. № 20. P. 7760.
26. *España R.A., Baldo B.A., Kelley A.E., Berridge C.W.* Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action // Neuroscience. 2001. V. 106. № 4. P. 699.
27. *Hagan J.J., Leslie R.A., Patel S. et al.* Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. V. 96. № 19. P. 10911.
28. *Huang Z.L., Qu W.M., Li W.D. et al.* Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. V. 98. № 17. P. 9965.
29. *Methippara M.M., Alam M.N., Szymusiak R., McGinty D.* Effects of lateral preoptic area application of orexin-A

on sleep-wakefulness // Neuroreport. 2000. V. 11. № 16. P. 3423.

30. *Piper D.C., Upton N., Smith M.I., Hunter A.J.* The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats // Eur. J. Neurosci. 2000. V. 12. № 2. P. 726.
31. *Yoshida Y., Fujiki N., Nakajima T. et al.* Fluctuation of extracellular hypocretin-1 (orexin A) levels in the rat in relation to the light-dark cycle and sleep-wake activities // Eur. J. Neurosci. 2001. V. 14. № 7. P. 1075.
32. *Deboer T., Overeem S., Visser N.A. et al.* Convergence of circadian and sleep regulatory mechanisms on hypocretin-1 // Neuroscience. 2004. V. 129. № 3. P. 727.
33. *Sakurai T., Nagata R., Yamanaka A. et al.* Input of orexin/hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice // Neuron. 2005. V. 46. № 2. P. 297.
34. *Yoshida K., McCormack S., Espana R.A. et al.* Afferents to the orexin neurons of the rat brain // J. Comp. Neurol. 2006. V. 494. № 5. P. 845.
35. *Leak R.K., Moore R.Y.* Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons // J. Comp. Neurol. 2001 V. 433. № 3. P. 312.
36. *Chou T.C., Scammell T.E., Gooley J.J. et al.* Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms // J. Neurosci. 2003. V. 19. № 23. P. 10691.
37. *Mieda M., Williams S.C., Sinton C.M. et al.* Orexin neurons function in an efferent pathway of a food-entrainable circadianoscillator in eliciting food-anticipatory activity and wakefulness // J. Neurosci. 2004. V. 24. № 46. P. 10493.
38. *Chemelli R.M., Willie J.T., Sinton C.M. et al.* Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation // Cell. 1999. V. 98. № 4. P. 437.
39. *Estabrooke I.V., McCarthy M.T., Ko E. et al.* Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state // J. Neurosci. 2001. V. 21. № 5. P. 1656.
40. *Scammell T.E., Estabrooke I.V., McCarthy M.T. et al.* Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness // J. Neurosci. 2000. V. 20. № 22. P. 8620.
41. *Adamantidis A., de Lecea L.* The hypocretins as sensors for metabolism and arousal // J. Physiol. 2009. V. 587. Pt. 1. P. 33.
42. *Mieda M.* The roles of orexins in sleep/wake regulation // Neurosci. Res. 2017. V. 118. P. 56.
43. *Goforth P.B., Myers M.G.* Roles for Orexin/Hypocretin in the Control of EnergyBalance and Metabolism // Curr. Top. Behav. Neurosci. 2017. V. 33. P. 137.
44. *Rani M., Kumar R., Krishan P.* Role of orexins in the central and peripheral regulation of glucose homeostasis: Evidences & mechanisms // Neuropeptides. 2018. V. 68. P. 1.
45. *Gao X.B., Horvath T.* Function and dysfunction of hypocretin/orexin: anenergetics point of view // Annu. Rev. Neurosci. 2014. V. 37. P. 101.
46. *Diano S., Horvath B., Urbanski H.F. et al.* Fasting activates the nonhuman primate hypocretin (orexin) system and its postsynaptic targets // Endocrinology. 2003. V. 144. № 9. P. 3774.
47. *Futatsuki T., Yamashita A., Ikbar K.N. et al.* Involvement of orexin neurons in fasting- and central adenosine-induced hypothermia // Sci. Rep. 2018. V. 8. № 1. 2717.
48. *Tsujino N., Yamanaka A., Ichiki K. et al.* Cholecystokinin activates orexin/hypocretin neurons through the cholecystokinin A receptor // J. Neurosci. 2005. V. 25. № 32. P. 7459.
49. *Tsunematsu T., Fu L.Y., Yamanaka A. et al.* Vasopressin increases locomotion through a V1a receptor in orexin/hypocretin neurons: implications for water homeostasis // J. Neurosci. 2008. V. 28. № 1. P. 228.
50. *Williams R.H., Jensen L.T., Verkhratsky A. et al.* Control of hypothalamic orexin neurons by acid and CO_2 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. V. 104. № 25. P. 10685.
51. *Морина И.Ю., Аристакесян Е.А., Кузик В.В. и др.* О влиянии внутриутробной гипоксии на формирование орексинергической системы и цикла бодрствование–сон в раннем постнатальном онтогенезе крыс // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. 2016. Т. 52. № 3. С. 214.
52. *Nakamura A., Zhang W., Yanagisawa M. et al.* Vigilance state-dependent attenuation of hypercapnic chemoreflex and exaggerated sleep apnea in orexin knockout mice // J. Appl. Physiol. 2007. V. 102. № 1. P. 241.
53. *Kernder A., De Luca R., Yanovsky Y. et al.* Acid-sensing hypothalamic neurons controlling arousal // Cell. Mol. Neurobiol. 2014. V. 34. № 6. P. 777.
54. *Dergacheva O., Mendelowitz D.* Combined hypoxia and hypercapnia, but not hypoxia alone, suppresses neurotransmission from orexin to hypothalamic paraventricular spinally-projecting neurons in weanling rats // Brain Res. 2018. V. 1679. P. 33.
55. *Yoshida K., McCormack S., Espana R.A. et al.* Afferents to the orexin neurons of the rat brain // J. Comp. Neurol. 2005. V. 494. № 5. P. 845.
56. *Kodani S., Soya S., Sakurai T.* Excitation of GABAergic Neurons in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis Triggers Immediate Transition from Non-Rapid Eye Movement Sleep to Wakefulness in Mice // J. Neurosci. 2017. V. 37. № 30. P. 7164.
57. *Shainidze K.Z., Perekrest S.V., Novikova N.S. et al.* Stimulation of orexinergic system in the cns and in immune organs by various forms of stress // Advances in Neuroimmune Biology. 2012. V. 3. № 3–4. P. 255.
58. *Carrive P.* Orexin, Stress and Central Cardiovascular Control. A Link with Hypertension? // Neurosci. Biobehav. Rev. 2017. V. 74. Pt. B. P. 376.
59. *Tung L.W., Lu G.L., Lee Y.H. et al.* Orexins contribute to restraint stress-induced cocaine relapse by endocannabinoid-mediated disinhibition of dopaminergic neurons // Nat. Commun. 2016. V. 7. P. 12199.
60. *Kuwaki T., Zhang W.* Orexin neurons and emotional stress // Vitam. Horm. 2012. V. 89. P. 135.
61. *Gao X.B.* Plasticity in neurons synthesizing wake/arousal promoting hormone hypocretin/orexin // Vitam. Horm. 2012. V. 89. P. 35.
62. *Перекрест С.В., Шаинидзе К.З., Лоскутов Ю.В. и др.* Иммунореактивность орексин-содержащих нейронов гипоталамуса и уровень экспрессии гена препроорексина в них после введения липополи-

сахарида // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2011. Т. 97. № 6. С. 573.

63. *Новикова Н.С., Перекрест С.В., Шаинидзе К.З. и др.* ЛПС-индуцированные изменения экспрессии генов рецепторов к орексинам первого и второго типа (OXR1 и OXR2) в клетках центральной нервной системы // Медицинский академический журнал. 2014. Т. 14. № 4. С. 73.
64. *Becskei C., Riediger T., Hernadfalvy N. et al.* Inhibitory effects of lipopolysaccharide on hypothalamic nuclei implicated in the control of food intake // Brain Behav. Immun. 2008. V. 22. № 1. P. 56.
65. *Gaykema R.P., Goehler L.E.* Lipopolysaccharide challenge-induced suppression of Fos in hypothalamic orexin neurons: their potential role in sickness behavior // Brain Behav. Immun. 2009. V. 23. № 7. P. 926.
66. *Grossberg A.J., Zhu X., Leinninger G.M. et al.* Inflammation-induced lethargy is mediated by suppression of orexin neuron activity // J. Neurosci. 2011. V. 31. № 31. P. 11376.
67. *Deutschman C.S., Raj N.R., McGuire E.O., Kelz M.B.* Orexinergic activity modulates altered vital signs and pituitary hormone secretion in experimental sepsis // Crit. Care Med. 2013. V. 41. № 11. P. 368.
68. *Ogawa Y., Irukayama-Tomobe Y., Murakoshi N. et al.* Peripherally administered orexin improves survival of mice with endotoxin shock // eLife. 2016. V. 5. P. 21055.
69. *Xiong X., White R.E., Xu L. et al.* Mitigation of murine focal cerebral ischemia by the hypocretin/orexinsystem is associated with reduced inflammation // Stroke. 2013. V. 44. № 3. P. 764.
70. *Li and van den Pol, Hao Huang, Claudio Acuna-Goycolea et al.* Cannabinoids Excite Hypothalamic Melanin-Concentrating Hormone But Inhibit Hypocretin/Orexin Neurons: Implications for Cannabinoid Actions on Food Intake and Cognitive Arousal // J. Neuroscience. 2007. V. 27. № 18. P. 4870.
71. *Arias-Carrión O., Caraza-Santiago X., Salgado-Licona S. et al.* Orquestic regulation of neurotransmitters on reward-seeking behavior // International Archives of Medicine. 2014. V. 7. P. 29.
72. *Harris G.C., Aston-Jones G.* Arousal and reward: a dichotomy in orexin function // Trends Neurosci. 2006. V. 29. № 10. P. 571.
73. *García M.C., López M., Gualillo O. et al.* Hypothalamic levels of NPY, MCH, and prepro-orexin mRNA during pregnancy and lactation in the rat: role of prolactin // FASEB J. 2003. V. 17. № 11. P. 1392.
74. *Yang L., Zou B., Xiong X. et al.* Hypocretin/orexin neurons contribute to hippocampus-dependent social memory and synaptic plasticity in mice // J. Neurosci. 2013. V. 33. № 12. P. 5275.
75. *Belin D., Everitt B.J.* Cocaine Seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum // Neuron. 2008. V. 57. № 3. P. 432.
76. *Baimel C., Bartlett S.E., Chiou L.C. et al.* Orexin/hypocretin role in reward: implications for opioid and other addictions // J. Pharmacol. 2015. V. 172. № 2. P. 334.
77. *Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов А.И., Роик Р.О.* Эффекты внутрижелудочкового введения орексина и его антагониста на подкрепляющие свойства психоактивных веществ // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2015. Т. 13. № 4. С. 29.
78. *Steiner N., Rossetti C., Sakurai T. et al.* Hypocretin/orexin deficiency decreases cocaine abuseliability // Neuropharmacology. 2018. V. 1. № 133. P. 395.
79. *Lei K., Wegner S.A., Yu J.H., Hopf F.W.* Orexin-1 receptor blockade suppresses compulsive-like alcohol drinking in mice // Neuropharmacology. 2016. V. 110. Pt. A. P. 431.
80. *Horvath T.L., Gao X.B.* Input organization and plasticity of hypocretin neurons: possible clues to obesity's association with insomnia // Cell Metab. 2005. V. 1. № 4. P. 279.
81. *Xie X., Crowder T.L., Yamanaka A. et al.* GABA(B) receptor-mediated modulation of hypocretin/orexin neurones in mouse hypothalamus // J. Physiol. 2006. V. 574. Pt. 2. P. 399.
82. *Niu J.G., Yokota S., Tsumori T. et al.* Glutamatergic lateral parabrachial neurons innervate orexin-containing hypothalamic neurons in the rat // Brain Res. 2010. V. 1358. P. 110.
83. *Rao Y., Liu Z.W., Borok E. et al.* Prolonged wakefulness induces experience-dependent synaptic plasticity in mouse hypocretin/orexin neurons // J. Clin. Invest. 2007. V. 117. № 12. P. 4022.
84. *O'Brien R., Xu D., Petralia R. et al.* Synaptic clustering of AMPA receptors by the extracellular immediate-early gene product Narp // Neuron. 1999. V. 23. № 2. P. 309.
85. *Силькис И.Г.* Возможные механизмы ухудшения обучения, памяти и внимания вследствие депривации сна // Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98. № 10. С. 1200.
86. *Reti I.M., Reddy R., Worley P.F., Baraban J.M.* Selective expression of Narp, a secreted neuronal pentraxin, in orexin neurons // J. Neurochem. 2002. V. 82. № 6. P. 1561.
87. *Tsui C.C., Copeland N.G., Gilbert D.J. et al.* Narp, a novel member of the pentraxin family, promotes neurite outgrowth and is dynamically regulated by neuronal activity // J. Neurosci. 1996. V. 16. № 8. P. 2463.
88. *Xia J., Chen F., YE J. et al.* Activity-dependent release of adenosine inhibits the glutamatergic synaptic transmission and plasticity in the hypothalamic hypocretin/orexin neurons // Neuroscience. 2009. V. 162. № 4. P. 980.
89. *Laperchia C., Imperatore R., Azeez I.A. et al.* The excitatory/inhibitory input to orexin/hypocretin neuron soma undergoes day/night reorganization // Brain Struct. Funct. 2017. V. 222. № 8. P. 3847.
90. *Sakurai T.* The role of orexin in motivated behaviours // Nat. Rev. Neurosci. 2014. V. 15. № 11. P. 719.
91. *Elbaz I., Foulkes N.S., Gothilf Y., Appelbaum L.* Circadian clocks, rhythmic synaptic plasticity and the sleep-wake cycle in zebrafish // Frontiers in Neural Circuits. 2013. V. 7. P. 9.
92. *Passani M.B., Giannoni P., Bucherelli C. et al.* Histamine in the brain: Beyond sleep and memory // Biochem. Pharm. 2007. V. 73. № 8. P. 1113.
93. *Ковальзон В.М.* Роль гистаминергической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствование–сон // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 6. С. 13.

Orexinergic System of the Brain in the Regulation of Sleep–Wake Cycle

Yu. V. Gavrilov[a, *], K. Z. Derevtsova[a], and H. A. Korneva[a, b]

[a] *Federal State Budgetary Scientific Institution Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia*

[b] *St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia*

**E-mail: yury-doctor@mail.ru*

The article represents an analysis of most recent data on the orexinergic systems of the brain of animals and humans. Orexinergic system takes part in the regulation of brain reactions during vigilance. The paper reflects the current concept of the trigger role of orexin A and B in the initiation of awakening and the point of views of different researchers working in this field. Orexin-containing neurons localized in the hypothalamus play a leading role in the regulation of the brain aminergic systems during vigilance. The scientific results accumulated during the last 10 years make it possible to enlarge our knowledge concerning the mechanisms of regulation of the cycle "sleep–vigilance", which creates the fundamental ground for developing new methods for the correction of disorders of this processes.

Keywords: sleep-wake cycle, orexin, hypothalamus, narcolepsy.