

УДК 616.831

## МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ У ЧЕЛОВЕКА

© 2022 г. М. М. Канарский<sup>1</sup> \*, Ю. Ю. Некрасова<sup>1</sup>, Н. А. Курова<sup>1</sup>, И. В. Редкин<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБНУ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

\*E-mail: kanarmm@yandex.ru

Поступила в редакцию 16.04.2021 г.

После доработки 04.05.2021 г.

Принята к публикации 25.06.2021 г.

За последние десять лет был достигнут значительный прогресс в понимании механизмов регуляции циркадианных ритмов и в частности цикла “сон–бодрствование”. В свете новых данных, очевидно, что регуляция цикла “сон–бодрствование” представляет собой сложный многоуровневый процесс, вовлекающий различные системы и функциональные кластеры организма, обеспечивающие механизмы триггера и поддержания бодрствования, медленноволнового и быстроволнового сна. Данный обзор обобщает сведения о вышеперечисленных механизмах, а также о биоэнергетических процессах головного мозга, регуляции синаптического гомеостаза, иммунной системы, лимфатического клиренса и др. Являясь мишенью воздействия при терапии многих заболеваний, сон по-прежнему остается одной из главных загадок, стоящих перед научным сообществом.

*Ключевые слова:* сон, мелатонин, гормон роста, циркадианные ритмы, синаптический гомеостаз.

**DOI:** 10.31857/S0131164622020096

Происходящее во сне волновало умы ученых давно. Гиппократ полагал, что сон возникает в результате оттока крови и тепла во внутренние области тела. Теория Аристотеля оказалась куда более жизнеспособной и просуществовала почти 2000 лет. Суть ее в том, что некая субстанция во время переваривания пищи разносится по всем областям тела посредством жидкостей, вызывая сон [1].

Процессы сна и бодрствования циклические, т.е. повторяющиеся. То, что все живое на земле подчинено определенной хронологии, ученые стали замечать давно. В начале XVIII века при наблюдении за движениями листьев у растения мимозы было замечено, что периодизация фаз распускания и свертывания не зависит от искусственной освещенности или затемнения, а подчинены каким-то эндогенным механизмам, которые связаны с циклами вращения Земли. В 1880 г. Чарльз Дарвин сделал предположение о наследственном характере циркадианных ритмов, подкрепив гипотезу в опытах на фасоли [2]. В 1984 и 1994 гг. американскими учеными были выделены гены, кодирующие белки, обеспечивающие фенотипическое проявление того, что мы называем циркадианными ритмами [3].

Между тем физиологи в XX веке совершили ряд открытий, связанных с биоэлектрическими процессами, протекающими в головном мозге во время сна. Павлов пришел к выводу что сон и внутреннее торможение по своей природе – один

и тот же нервный процесс, и если снизить афферентацию из внешнего мира, то вероятность засыпания увеличивается в разы. Открытия конца XIX и начала XX вв., совершенные англичанином Р. Кэтоном, русскими исследователями В.В. Правдичем-Неминским и И.М. Сеченовым, немцем Г. Бергером, открывшим и описавшим  $\alpha$ -ритм, бельгийцем Ф. Бремером заложили основы современной нейрофизиологии. В 1923 г. англичанин Г. Гед на основе нейрофизиологических исследований того времени ввел термин “бодрствование”. Позже в 1957 г. У. Дементом и Н. Клейтменом была предложена классификация фаз сна, в которую входили 4 стадии медленного сна и 1 стадия быстрого сна, которую описал Э. Азеринский, еще будучи аспирантом. Огромная роль в изучении нейрофизиологии сна принадлежит французу М. Жуве [1, 4–6]. В последнее время циркадианные ритмы и цикл “сон–бодрствование” привлекают все большее внимание не только ученых, занимающихся фундаментальными исследованиями, но и клинических специалистов, что, с одной стороны, отражает уникальную сложность регуляции данных процессов, а с другой – играет важнейшую роль в сохранности как психического, так и соматического здоровья.

Все живые организмы в процессе эволюции постоянно подвергались разнообразным природным явлениям, связанным с изменением условий окружающей среды, питанием, вращением Земли вокруг своей оси и обращением вокруг Солнца

[7]. Благодаря естественному отбору произошло формирование необходимых генетических детерминант, которые взяли на себя функцию внутренних часов, регулирующих поведение жизненных форм и помогающих организмам адаптироваться к условиям окружающей среды и, в том числе, ориентироваться во времени суток и сезонности [8]. В настоящее время известно, что почти все живые организмы, от архей до млекопитающих, имеют внутренние “часы”, которые и определяют циркадианные ритмы. Циркадианные ритмы – это колебания или, другим словом, осцилляции биологических процессов, которые укладываются приблизительно в 24 ч и обнаруживаются на всех уровнях организации жизни, проявляющиеся изменением температуры тела, метаболизма, уровня активности и т.д. [9]. В середине XX века ученые определили три фундаментальных свойства циркадианных ритмов. Первое, ритм должен укладываться в 24-часовой интервал, это как раз то время, за которое Земля совершает оборот вокруг своей оси. Второе, ритм должен отражать динамику изменения явлений окружающей среды, таких, как цикл света и темноты, а также ряд других факторов. Третье, ритм должен поддерживаться вне зависимости от диапазона температур [10].

У высших животных, таких как человек, периодичность циркадианных ритмов наиболее ярко выражена, как цикл сна–бодрствования, и регулируется центральными часами в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (СХЯ), в нейронах которого работает главный молекулярный осциллятор организма, основу которого составляет транскрипционно-трансляционный механизм [7]. В целом, в живой природе генетическая регуляция суточных биоритмов универсальна [8].

Эти водители ритма не так точны, поэтому им необходима ежедневная калибровка, чтобы синхронизировать их работу с часами окружающей среды. Неудивительно, что свет является ведущим сигналом и корректором для всех внутренних ритмов, охватывающих организмы от одноклеточных до млекопитающих [8].

### Особенности циркадных ритмов у человека

У человека свет попадает на сетчатку, которая является частью зрительного анализатора. Анатомо-функционально зрительную систему можно разделить на два модуля. Первый из них формирует визуальное сознательное представление о предметах, их цвете, форме и т.д. На периферии зрительного анализатора эти функции опосредованы палочками и колбочками, в которых содержится светочувствительные пигменты – родопсин и иодопсин, соответственно. Электромагнитные волны в диапазоне длин 400–750 нм служат адекватным раздражителем для фоторецептор-

ных клеток сетчатки. Светочувствительные пигменты, поглощая свет, индуцируют биохимические реакции, которые приводят к выбросу нейромедиаторов, формируя процесс фотопреобразования в сетчатке [11–13]. Далее импульс через ряд промежуточных клеток, таких, как биполярные, амакриновые, горизонтальные, попадает на ганглиозные клетки, которые, в свою очередь, формируют проводящие пути зрительного нерва и зрительного тракта, доходя до латеральных колленчатых тел в таламусе и посредством зрительной лучистости попадают в зрительную кору, формируя в нашем сознании изображение. Второй модуль зрительной системы отвечает за функции, выходящие за пределы нашего сознания – регуляцию циркадианных ритмов и формирование зрачкового рефлекса [14, 15]. Эта система функционирует благодаря одному из типов ганглиозных клеток, которые экспрессируют светочувствительный пигмент меланопсин. Они обеспечивают представление об интенсивности света, попадающего на сетчатку, и направляют свои отростки по ретиногипоталамическому тракту в СХЯ. Отростки этих клеток формируют связи с претектальной зоной, участвуя в формировании зрачкового рефлекса, а также с ретикулярной формацией, совершая свой вклад в ее активирующую функцию [16]. Следует отметить, что воздействие синего света в коротковолновой части спектра, между 446 и 477 нм, является очень сильным раздражителем для циркадианной системы и приводит к подавлению мелатонина в три раза сильнее, чем воздействие света в длинноволновом спектре, выше 530 нм [17]. Палочки и колбочки также вносят вклад в регуляцию часовых механизмов при слабом и кратковременном освещении, в то время как меланопсин-содержащие ганглиозные клетки более чувствительны к длительному и сильному по интенсивности свету [18].

Как уже говорилось, у человека главным пейсмекером, регулирующим суточные ритмы в организме, является СХЯ, куда информация об интенсивности света попадает посредством ретиногипоталамического тракта от сетчатки. В нейронах данного ядра имеется две петли обратной связи: одна положительная, другая отрицательная. Положительная петля образована генами *Clock* и *BMAL1*, отрицательная петля – генами *Period* (*PER1* и *PER2*) и *Cryptochrome* (*CRY1* и *CRY2*). Утром усиленный синтез двух белков *Clock* и *BMAL1* в цитоплазме и их димеризация с проникновением в клеточное ядро, где эта протеиновая пара связывается с генами *PER1* и *PER2*, а также с *CRY1* и *CRY2*, приводит к усилению транскрипции и трансляции данных продуктов. Продуктом экспрессии этих генов являются белки *Per* и *Cry*, которые в цитоплазме соединяются с  $\tau$ -белком, образуя гетеротримерный белок, накапливающийся в течение дня. Этот комплекс физически

взаимодействует с белками Clock и Cycle и затормаживает связывание с нуклеотидной последовательностью последних, таким образом, синтез Per и Cry в течение дня постепенно замедляется. Ночью белки Per и Cry подвергаются процессу убиквитинирования, т.е. деградации, их уровень становится ночью минимальным в отличие от увеличения синтеза и димеризации Clock и Cycle. Цикл повторяется снова и занимает приблизительно 24 ч [9, 19]. Нейроанатомические исследования показали, что большинство эфферентных проекций от СХЯ направляются в субпаравентрикулярную зону (sPVZ), к вентролатеральному преоптическому ядру (VLPO), дугообразному ядру (ARC), паравентрикулярному ядру (PVN) и дорсомедиальному гипоталамическому ядру (DMH), которое, в свою очередь, участвует в регуляции гипокретин-орексиновой системы латерального гипоталамуса [20–23].

СХЯ синхронизирует периферические “часы”, которые обнаружены в коре головного мозга, печени, почках, сердце, коже, сетчатке и других тканях, таким образом, интегрируя весь организм, адаптируя его к изменяющимся внешним условиям. Разобщение связи между СХЯ и периферическими осцилляторами может стать причиной серьезных нейроэндокринных и поведенческих расстройств [19, 24].

### Синхронизация циркадианных ритмов

У человека около 10% генов вовлечены в циркадианный механизм. На посттрансляционном и посттранскрипционном уровне их модуляция происходит за счет метилирования, полиадаенилирования, модификаций гистонов, а также микроРНК [25–27]. Не все клетки организма подвержены суточным ритмам. Плюрипотентные стволовые клетки – одни из немногих, которые не проявляют ритмичности, хотя гены, ответственные за часовые механизмы, в них функционируют. В отличие от плюрипотентных клеток, мультипотентные демонстрируют суточные колебания, что объясняет уникальность временной организации каждой ткани [26, 27].

Для того чтобы периферические циркадианные часы работали синхронно с СХЯ, требуется сигнальный механизм, работающий посредством вегетативной иннервации и эндокринной регуляции. Важнейшая роль в межтканевой синхронизации отводится связи гипоталамуса с надпочечниками, регуляция циркадианных механизмов которых происходит, во-первых, за счет гипоталамо-гипофизарной оси через ритмическое высвобождение гипоталамусом и гипофизом релизинг-гормонов и адренокортикотропного гормона (АКТГ), соответственно, а также посредством нисходящей из гипоталамуса симпатической иннервации. Симпатическая иннервация также мо-

дулирует чувствительность надпочечников к АКТГ, что также влияет на гормональную активность [10, 28–32].

Функции кортизола, гормона коры надпочечников, важнейшего регулятора транскрипции, который участвует в углеводном, липидном и белковом обмене, оказывающем влияние на водно-солевой баланс и регулирующий иммунный ответ, напрямую связаны с его циркадианными колебаниями [12, 33].

Как уже было сказано, периферические циркадианные часы присутствуют практически во всех тканях. Так, вегетативная иннервация и гормональная сигнализация печени приводит к суточным ритмам глюкозы в плазме, ферментативной активности пируваткиназы, синтетазы жирных кислот и ферментов, связанных с метаболизмом гликогена [26]. Прием пищи, как экзогенный фактор, является мощным синхронизатором между печенью, поджелудочной, жировой тканью, кишечником, и может привести к временной десинхронизации центрального и периферического осцилляторов, например, при приеме пищи в ночное время [23, 28]. В сердечно-сосудистой системе множество функций, таких, как образование тромбов, кровяное давление и частота сердечных сокращений (ЧСС), регулируются внутренними часами [32]. А проявление на клеточном уровне суточных колебаний в ЖКТ играет ключевую роль в регенерации тканей после повреждений [26].

Компоненты иммунной системы гуморально-го и клеточных звеньев также подвержены суточным колебаниям. Есть данные, что у человека наблюдается ночное увеличение циркулирующих гемопоэтических стволовых клеток, прогениторных клеток и зрелых лейкоцитов (за исключением CD8+ – Т-лимфоцитов), а утром усиление синтеза фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина- $1\beta$  [33–35].

У людей уровень тиреотропного гормона (ТТГ) имеет суточный ритм, что, соответственно, экстраполируется на основной обмен и т.д. Его концентрация в плазме начинает повышаться ближе к вечеру и перед наступлением сна, и достигает максимальных значений в начале сна. После ночного пика концентрация ТТГ в плазме снижается в течение всего периода сна, пока не достигнет низких дневных уровней [36].

### Мелатонин

Еще одним важным механизмом синхронизации является связь СХЯ с эпифизом, синтезирующим мелатонин, предшественником которого является незаменимая аминокислота триптофан [37]. Мелатонин по своей химической природе индоламин, обладающий амфифильными свой-

ствами. У человека он синтезируется эпифизом, сетчаткой, почками, желудочно-кишечным трактом, клетками врожденной иммунной системы и др. Ключевую роль в формировании пула плазменного и цереброспинального мелатонина играет эпифиз [38]. Эпифиз у человека обильно васкуляризован и лишен гематоэнцефалического барьера. Основным типом клеток эпифиза являются пинеалоциты, которые и синтезируют мелатонин. Помимо этого, эпифизом вырабатываются еще ряд индолов и пептид, роль которых до конца не известна [39]. Синтез эпифизарного мелатонина находится под контролем нервной системы, в его регуляции участвует сетчатка, сигналы от которой по ретиногипоталамическому тракту достигают нейронов СХЯ, нисходящие проекции от которого по заднему продольному пучку достигают преганглионарных симпатических нейронов первых грудных сегментов спинного мозга, затем через постганглионарные афферентные норадренергические волокна в составе *n. pinealis* по ходу сосудов проникают в эпифиз, где и происходит их контакт с пинеалоцитами. Сигналы от СХЯ либо усиливают, либо подавляют синтез мелатонина эпифизом [40, 41]. Стоит отметить, что с возрастом, эпифиз подвергается кальцификации, но по имеющимся данным на синтез мелатонина это не влияет [42]. Синтезированный мелатонин за счет своих амфифильных свойств быстро проникает в кровоток и третий желудочек, распространяясь по ЦНС и другим тканям-мишеням [41]. В крови мелатонин обычно связывается с альбумином как с переносчиком, но также обнаруживается в свободном состоянии. Его деградация происходит в печени, где он метаболизируется до 6-гидроксимелатонина с помощью изоформы цитохрома P450 (главным образом *CYP1A2*) и конъюгируется с 6-сульфатоксимелатонином для последующей экскреции с мочой. От момента синтеза до его деградации в печени проходит около 30 мин.

Действие мелатонина опосредовано как рецепторным механизмом, так и напрямую. У млекопитающих существуют два типа мембранных рецепторов мелатонина, которые находятся практически во всех тканях — MT1 и MT2, связь лиганда с которыми активирует систему вторичных мессенджеров, а также один тип внутриклеточных рецепторов MT3, представляющий из себя хиноновую редуктазу. Мелатониновые рецепторы на мембранах нейронов в СХЯ участвуют в транскрипции и трансляции часовых генов, в связи главного циркадианного узла с другими ядрами гипоталамуса и с нижележащими структурами. Присутствие мелатониновых рецепторов практически во всех тканях объясняет свойства мелатонина, как одной из ключевых тактовых молекул организма в целом [39].

Функциональный арсенал этой молекулы крайне велик. Эффекты мелатонина, количество которого коррелирует с продолжительностью светового дня, во многом связаны с адаптацией организма к таким изменениям в явлениях окружающей среды, как сезонность, изменение температуры и др., и регулируются с помощью нервно-гуморальных механизмов [43]. На клеточном уровне обнаружены выраженный антиоксидантный, антимуtagenный, антиапоптотический, нейропротекторный, противоишемический эффекты, которые были подтверждены в ряде клинических исследований. Мелатонин участвует в развитии нервной системы как на ранних, так и на поздних стадиях, его роль напрямую связана с дифференцировкой нервной ткани, синаптогенезом и аксогенезом. Пресинаптические рецепторы MT, обнаруженные в коре, стриатуме, гипоталамусе, гиппокампе, участвуют в  $Ca^{2+}$ -зависимом выбросе синаптических везикул и, таким образом, модулируют возбудимость нервной клетки [35]. В сетчатке мелатонин, например, модулирует светочувствительность и высвобождение нейромедиаторов, что влияет на возбудимость нейронов ретиногипоталамического тракта.

Описано влияние мелатонина на процессы формирования памяти. Его рецепторы обнаружены в гипофизе и, соответственно, могут оказывать влияние на гормональную регуляцию [44]. Антиоксидантные свойства мелатонина опосредованы его гидрофобной природой, возможностью беспрепятственно проникать через клеточную мембрану и связываться с хиноновой редуктазой (QR2), а также тем, что мелатонин и его метаболиты являются донорами электронов и участвуют в нейтрализации свободных радикалов. Его антиоксидантная активность превышает таковую у витаминов С и Е, также известная своей антиоксидантной активностью. Связываясь с мембранными рецепторами, мелатонин увеличивает активность супероксиддисмутазы-, каталазы- и глутатионпероксидазы-ферментов, участвующих в подавлении свободнорадикальной активности [35]. Множество экспериментов, проведенных на грызунах, показало противоопухолевое действие мелатонина, в частности его препятствие развитию рака молочной железы [45].

Показано влияние мелатонина на синтез макрофагами цитокинов, таких как IL-1, IL-6. Также известно, что при однократном введении мелатонина повышается секреция интерферона- $\gamma$  НК-клетками, в то время как при многократном введении увеличивается как активность НК-клеток, так и количество циркулирующих НК-клеток, что, вероятно, связано с гемопролиферацией. Также мелатонин влияет на продукцию белков тимозин- $\alpha$ -1 и тимulina, увеличивая экспрессию гена, кодирующего белок протимозин. Данный процесс, вероятно, усиливает иммунный ответ и

ведет к более быстрой дифференцировке Т-киллеров [34, 46].

Выяснена связь мелатонина с адгезивной активностью нейтрофилов. Рецепторы МТ играют важную роль в стимулировании поглощения бактерий, грибов и паразитов. Рецепторы МТ-1 являются основной мишенью в приобретенном иммунном ответе, а рецепторы МТ-2 — во врожденном [35]. Также известно, что мелатонин, вырабатываемый беременной женщиной, способен проникать через плаценту и влиять на суточные ритмы плода [25].

Показано, что мелатонин присутствует в энтерохромаффинных клетках слизистой оболочки кишечника. Там его концентрация в 400 раз больше, чем в эпифизе, и в десятки раз больше, чем в плазме. По всей видимости, там мелатонин действует локально, выполняя антиоксидантную функцию. Было показано, что у пинеалэктомированных крыс его суточная экскреция с мочой падает на 80% и не имеет циркадианной ритмичности. Исходя из этого, можно сделать вывод, что мелатонин, вырабатываемый в кишечнике, поступает в общий кровоток в незначительных количествах и главным местом его синтеза, как ключевой молекулы синхронизации, является эпифиз. Уровень мелатонина у здоровых людей начинает подниматься в течение вечера, достигает пика к середине ночи, затем снижаясь к утру. Пик выработки мелатонина совпадает с ночным спадом температуры тела, снижением АД, ЧСС и сердечного выброса [38]. Подавление синтеза эпифизарного мелатонина ночью зависит от интенсивности предъявленного во время пробуждения светового сигнала. Также отмечено, что яркое освещение днем повышает выработку мелатонина ночью, делая свет и синтез мелатонина как бы противоположно направленными векторами [47].

### О бодрствовании и сне

Состояние, подобное сну, возникло, по меньшей мере, 600 миллионов лет назад. Феномен сна—бодрствования у млекопитающих и птиц, вероятно, гомологичен состоянию активности-покоя у других форм жизни, относясь друг к другу, как общее к частному, отличаясь во многом уровнем развития нервной системы. Есть гипотеза, что чередование состояний активности—покоя было продиктовано необходимостью появления эпизода регулирования метаболического состояния организма, гомеостатического восстановления. Вероятно, оно не было связано с нервной системой, что отчасти подтверждает такое состояние у медуз, у которых нервная система диффузно рассеяна в организме и отсутствует ЦНС. Состояния по ряду критериев соответствующих сну у млекопитающих обнаружено у нематоды *C. ele-*

*gans*, что показывает, что сон характерен для организмов с самой простой нервной системой, содержащей всего 302 нейрона, и которым не хватает внешних проявлений сна. Это подтверждает гипотезу о филогенетически древнем происхождении сна. Продолжительность сна у млекопитающих сильно различается. Так, броненосец спит более 18 ч в день, бурые летучие мыши спят до 20 ч, а некоторым травоядным хватает всего 2–3 ч сна. Даже среди людей продолжительность сна варьирует от менее чем 5 до более 10 ч, и физиологически для индивида считается комфортной. Существует и однополушарный сон: птицы и китообразные являются тому подтверждением [48, 49].

Здоровый человек в течение суток пребывает в трех разных состояниях: бодрствовании, медленном и быстром сне. Формирование, регуляция и поддержание каждого состояния требует различных механизмов, в основе которых лежат нейротрансмиттерные взаимодействия, а также гомеостатическая балансировка [50].

Внешние проявления сна у млекопитающих включают в себя снижение подвижности тела, отдачу в ответ на депривацию, характерную позу, повышение порога чувствительности к внешним раздражителям, закрытие глаз, обратимость данного состояния. Сон человека состоит из двух чередующихся фаз — медленноволнового и быстроволнового сна. У человека для детектирования феноменов сна используется полисомнография — метод, включающий в себя оценку мышечного тонуса с помощью электромиографии (ЭМГ), окулограмму, оценку мозговой активности с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ), сигналы которой в значительной степени опосредованы потенциалами апикальных дендритов пирамидных клеток, а также показатели ЧСС и частоты дыхательных движений (ЧДД). Для глубокой 3 стадии медленноволнового сна на ЭЭГ характерен  $\delta$ -ритм с диапазоном частот приблизительно 0.5–4 Гц. Для второй стадии медленноволнового сна на ЭЭГ характерно появление веретен и К-комплексов.  $\theta$ -ритм с диапазоном 5–8 Гц становится более заметным во время переходов между быстрым и медленным сном, а также при засыпании. В быстром сне и бодрствовании для здорового человека характерны на ЭЭГ быстрый  $\alpha$ -ритм, находящийся в диапазоне 9–15 Гц, и  $\beta$ -ритм, который представляет из себя низкоамплитудные ЭЭГ-частоты, обычно встречающиеся в диапазоне 15–30 Гц.  $\beta$ -ритм является ключевым компонентом нормального сознания и когнитивно-активного бодрствования.  $\gamma$ -ритм представляет из себя осцилляторную активность ЭЭГ, возникающую примерно на частоте 30–120 Гц, обычно имеющую низкую амплитуду и наиболее заметную при соматосенсорном воздействии и при интенсивных когнитивных процессах [51].

Фредериком Бремером было установлено, что пересечение головного мозга (ГМ) кошек на уровне рострального отдела среднего мозга приводило к появлению на ЭЭГ медленноволновой активности и увеличению сна. Пересечение на стыке ствола головного и спинного мозга не изменяло нормального циклического чередования состояний сна–бодрствования. Данные эксперименты продемонстрировали, что сенсорная информация из спинного мозга не является необходимой для возникновения бодрствования. Впоследствии было показано, что стимуляция ретикулярной формации у кошки приводила к усилению на ЭЭГ быстроволновой активности. Таким образом, ретикулярная формация обладает достаточной автономией и является необходимым компонентом в поддержании нормальной активности коры ГМ.

### Об анатомио-функциональном поддержании бодрствования

Активация коры ГМ посредством ретикулярной формации происходит двумя путями: вентральным и дорсальным. Дорсальный путь, вбирая в себя холинергические (LDT/PPT), глутаматергические (парабахияльное ядро), серотонергические (DR и MR), норадренергические (LC) и дофаминергические нейроны (SN/VTA/vPAG) моста и среднего мозга, направляется в таламус, где проецируется на неспецифические, достигающие 1 и 6 слоев коры ГМ, и специфические ядра таламуса, достигающие 3 и 4 слоя. Холинергические нейроны ствола мозга (LDT-PPT) посылают активирующие проекции на все типы ядер таламуса, кору ГМ и гипоталамус [52–54]. Их электрическая стимуляция приводит к активации коры. Поражения холинергического комплекса LDT-PPT, а также LC, не вызывают дефицита активации коры, что говорит об избыточности систем, поддерживающих бодрствование [55].

Серотонергические нейроны ствола мозга деполаризуют гистаминергические нейроны и ГАМК-ергические нейроны базальной области переднего мозга (BF), но ингибируют холинергические нейроны BF и ствола мозга, что ведет к замедлению корковой активности. Эффекты серотонина во время бодрствования, скорее всего, связаны с состоянием умиротворения и спокойствия [54, 55].

Таламус содержит два типа нейронов: глутаматергические таламокортикальные нейроны специфических областей таламуса, которые передают информацию от сенсорных систем в кору ГМ; неспецифические интраламинарные ядра также используют глутамат как основной трансмиссивер, диффузно возбуждая кору. Второй тип нейронов – ГАМК-ергические нейроны ретикулярного ядра таламуса взаимодействуют с проекционными

специфическими нейронами и тормозят последние. Во время бодрствования и быстрого сна ацетилхолин (АХ) деполаризует таламические нейроны и приводит к смене синхронного медленноволнового паттерна на десинхронный быстроволновой; моноамины во время бодрствования усиливают этот эффект [56]. Вентральный путь в своем основании имеет те же нейротрансмиссиверные модули, которые проецируются на латеральные (ЛГ) и туберомамиллярные ядра (ТМЯ) гипоталамуса, а также на BF. Последний, получая дополнительно афферентные импульсы от ЛГ и ТМЯ, диффузно проецируется на кору ГМ и, по всей видимости, играет ключевую роль в кортикальной активации. Возможно первостепенную роль в активации BF играют РС- и РВ-глутаматергические волокна. Значительное поражение BF или РВ ствола мозга приводит у крыс к коматозному состоянию и, соответственно, к значительному замедлению корковой активности. Так же BF участвует в генерации гиппокампального  $\theta$ -ритма, направляя часть волокон в гиппокамп. Нейроны, расположенные в BF, бывают трех типов: холинергические, глутаматергические и ГАМК-ергические, причем последние – активируют кору, проецируясь на тормозные интернейроны последней, но также могут регулировать медленноволновую активность, проецируясь на другие мишени [54, 57, 58]. BF включает в себя такие анатомические субстанции, как медиальная перегородка, магноцеллюлярное преоптическое ядро, диагональная полоска Брока и безымянная субстанция (*innominata*) [50]. Холинергические нейроны BF принимают участие в механизмах памяти, обучения, внимания. Их вклад в синаптическую пластичность считается весомым [54, 56, 59–61].

Важнейшими системами, участвующими в инициации и поддержании бодрствования, являются нейроны ЛГ и ТМЯ. Нейроны ТМЯ, использующие в качестве нейротрансмиссивера гистамин, активируются орексинергическими нейронами ЛГ и оказывают активирующее действие на большинство систем ствола мозга, гипоталамуса, в т.ч. на вентромедиальное ядро, таламус и кору, а так же оказывают ингибирующее влияние на VLPO и медиальное преоптическое ядро (МПО) [54, 62, 63].

Орексинергические нейроны ЛГ наиболее активны во время бодрствования, получая сигналы от СХЯ (через DMH) и метаболитических регуляторов – грелина, глюкозы, лептина, оказывают важнейшее активирующее действие, в первую очередь, на нейроны ТМЯ, запуская каскад активации как на уровне коры, так и ствола. Отмечена их способность продлевать продолжительность эпизодов бодрствования, активировать ключевые для соматического регулирования центры гипоталамуса – PVN и ARC, а также оказывать воз-

буждающее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Немаловажно отметить, что ЛГ активируется через мускариновые рецепторы АХ, волокна которых исходят из ВФ. Данный механизм, возможно, говорит о гомеостатическом влиянии на ЛГ опосредовано через АХ нейроны ВФ. Модуляция орексина и ГАМК-ергического нейрона, которые также были обнаружены в ЛГ, происходит с помощью динорфина и глутамата. ГАМК-нейроны ЛГ, вероятно, оказывают ингибирующее влияние на ГАМК-нейроны ствола ГМ, что влечет за собой снятие торможения с аминергических, холинергических и глутаматергических проекций [54, 62–66].

Разрушение заднего гипоталамуса, содержащего гистаминергические и орексинергические нейроны, приводит к сомнолентному состоянию, что говорит о локализации “центра бодрствования” именно в этом месте.

### Об анатомо-функциональном поддержании сна

В XX веке было выяснено, что разрушение переднего гипоталамуса приводило к тотальному снижению продолжительности сна. Эта область, включающая в себя VLPO и МПО, была охарактеризована как центр сна. VLPO содержит две гистологические области – центральную и периферическую. Центральная – наиболее активна во время медленного сна, а периферическая – во время фазы быстрого сна (REM-сна). VLPO содержит ГАМК-ергические и галанин-содержащие нейроны, которые проецируются на моноаминергические ядра ретикулярной формации (серотонин и норадреналин), на холинергические нейроны ствола, базальный передний мозг (БПМ) и ТМЯ, ингибируя их. Напротив, VLPO получает афферентные ингибиторные проекции от холинергических и, частично, моноаминергических нейронов ствола, среди которых норадреналин ингибирует нейроны VLPO [67], а серотонин, в зависимости от типа рецептора, либо тормозит, либо возбуждает нейроны данной области [55], а также не прямые гистаминовые проекции. VLPO получает прямые сигналы от сетчатки и опосредованные – через дорсомедиальное ядро и суправентрикулярную зону гипоталамуса – от СХЯ [61, 66, 68–70]. МПО, также содержащее большую популяцию ГАМК-ергических и галанин-содержащих нейронов, участвует в поддержании и инициации сна, посылая свои проекции на активные в бодрствовании и REM-сне ядра ретикулярной формации, а также к ЛГ, ТМЯ, паравентрикулярное и дорсомедиальные ядра. Вероятно, нейроны МПО в переднем гипоталамусе больше участвуют в запуске всей цепочки, при этом, не являясь триггером, в то время как нейроны VLPO участвуют в его поддержании [71, 72]. Стоит отметить, что разрушение переднего гипо-

таламуса вызывает количественное снижение сна, но полностью его не лишает. ЛГ – важный центр бодрствования, получает афферентацию из способствующей сну VLPO и, возможно, ингибирующие проекции из ВФ, опосредуемые ГАМК, что увеличивает надежность сна.

По всей видимости, крайне важную роль в инициации сна играют меланинсодержащие нейроны ЛГ, содержащие пептид – меланин-концентрирующий гормон (МКГ), функционально противоположные орексинергическим нейронам и способствующие “облегчению” (*facilitation*) сомногенных нейронов VLPO [4]. Обнаружено, что они наиболее активны во время NREM- и REM-сна, правда, с разной частотой, в зависимости от фазы сна. Их эфферентные волокна проецируются на моноаминергические и холинергические нейроны ствола мозга, ТМЯ, ARC и вентромедиальные ядра гипоталамуса [57, 68, 73].

Таламо-кортикальная активирующая система во время медленного сна функционально неактивна. В основе этой дезактивации – “замолкание” глутаматергических, аминергических и холинергических нейронов ствола, вследствие чего ГАМК-ергические нейроны ретикулярного ядра таламуса, проецирующиеся на активные в бодрствовании специфические ядра, ингибируют входящие в таламус активирующие и сенсорные сигналы, блокируя их дальнейшее проведение к коре. ГАМК-ергические нейроны таламуса участвуют в генерации веретен (12–14 Гц), а также медленноволновой активности, во время NREM-сна [54]. Веретенообразная и, отчасти, медленноволновая активность являются результатом формирования кортико-таламической и таламо-кортикальной сигнальной “петли”, возникающей при растормаживании ГАМК-ергических нейронов ретикулярного ядра таламуса. Обширное поражение таламуса снижает уровень сознания, но не приводит к исчезновению в коре видимых на ЭЭГ паттернов сна [56].

### Система триггера

Переход между сном и бодрствованием, вероятно, обусловлен взаимным торможением между двумя противоположно действующими системами и связан с веществами, оказывающими индуцирующее сон действие [74], такими, как упомянутый ранее аденозин, который преимущественно оказывает гиперполяризующее действие на мембранный потенциал возбудимых клеток, вызывая торможение в гладкомышечных клетках как в миокарде, так и в коронарных артериях, а также в нейронах ГМ, в том числе в БМП. Есть данные, что уровень внеклеточной концентрации аденозина зависит от метаболизма: повышенный метаболизм приводит к снижению высокоэнергетических фосфатных запасов и увеличению выхо-

да аденозина, что посредством уравнивающего нуклеозидного транспортера приводит к увеличению внеклеточного аденозина. Было обнаружено, что наибольшее количество тормозных рецепторов аденозина находится преимущественно в ядрах BF, что может указывать на важность этого узла в инициации сна [54, 75, 76]. Также к веществам, индуцирующим сон, относят цитокины, межклеточные сигнальные полипептиды, высвобождаемые иммунными клетками, нейронами и астроцитами, в частности, цитокины Ил-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), концентрация которых в плазме резко повышается у больных при инфекционных заболеваниях, а также простагландин D2 [49, 56, 77, 78]. Во время перехода от бодрствования ко сну в VLPO и МПО была обнаружена увеличенная экспрессия немедленного раннего гена *c-Fos*, продуктами которого были галанин и декарбоксилаза глутаминовой кислоты, синтезирующая ГАМК, что положительно коррелировало с количеством сна и его консолидацией [52, 79].

### REM-сон

REM-сон присутствует у всех ныне изученных млекопитающих (кроме дельфинов и, возможно, ехидны). Для него характерна мышечная атония, быстрые движения глаз, а также высокочастотная десинхронизированная активность на ЭЭГ. Больше всего времени, а точнее до 80%, млекопитающие проводят в REM-сне в утробе матери. До сих пор, функциональное значение этой фазы сна не установлено, хотя выдвинуто множество гипотез [80]. Длительное время считалось, что REM-сон связан исключительно со сновидениями, хотя сейчас ряд исследователей считает, что отчеты о сноподобной психической активности можно иногда получить и при пробуждении испытуемых и пациентов из медленного сна [81].

Механизмы, ответственные за формирования REM-сна, преимущественно находятся в стволе ГМ. Принято определять нейроны, активные в REM-сне, как REM-on, к которым относятся АХ-, глутамат- и ГАМК-содержащие нейроны (ключевым локусом последних является сублатеродорзальное ядро, SLD), и неактивные в этой фазе REM-off нейроны (орексин-, гистамин-, норадреналин-, серотонин-, ГАМК-ергические нейроны ствола мозга) [82]. Нейроны периферической области VLPO, активные в REM-сне, тормозят нейроны ГАМК в околосредоводном сером веществе (vlPAG) и латеральной части покрышки моста (LPT), снимая их тормозное влияние на проекции PV и PC глутаматергических ядер, а также растормаживая ГАМК-ергические нейроны SLD, формирующие обратную связь с ГАМК нейронами vlPAG и LPT. Тем же механизмом растормаживания активируются глутаматергические

нейроны, также находящиеся в SLD, проецирующиеся на тормозные ГАМК- и глицинергические нейроны передних рогов спинного мозга, вызывая мышечную атонию в REM-сне, а так же на BF. Активация холинергических и глутаматергических нейронов ствола мозга приводит посредством таламо-кортикальной системы и BF к быстроволновой десинхронизированной активности, детектируемой на ЭЭГ, что характерно для REM-сна. Поражения холинергического комплекса LDT-PPT не вызывают ярко выраженного дефицита активации коры, но приводят к потере REM-сна, что говорит о важности этой транзитерной системы в формировании REM-сна [54]. Регуляция и поддержание быстрого сна, возможно, также могут происходить посредством меланинергических нейронов и ГАМК-нейронов ЛГ, которые проецируются на те же зоны, что и локализующийся там же орексин, только, в отличие от последнего, их действие связано с ингибированием своих клеток-мишеней. Было показано, что скорость импульсации меланинергических нейронов во время REM-сна куда выше, нежели в NREM или в бодрствовании [65, 72, 75, 79, 80–84].

### Метаболизм ЦНС.

#### Гомеостатическая пластичность

Вернемся к процессам, происходящим в ГМ во время сна. Согласно гипотезе синаптического гомеостаза, медленноволновая активность связана с синаптической депрессией, т.е. уменьшением числа синапсов, в противоположность бодрствованию. Это, по мнению авторов гипотезы, связано с консолидацией более значимой информации, закодированной в нейрональных ансамблях и деградацией менее значимых связей. Данные процессы объяснимы с точки зрения рационального использования внутриклеточных ресурсов и предотвращения пространственного и энергетического коллапса [67, 85].

Мозг составляет всего 2% от массы тела, однако его потребности в кислороде и глюкозе крайне высоки и составляют около 20% от общего поступления в организм данных молекул. Днем главными потребителями энергии являются процессы, связанные с электрической проводимостью и синаптическим взаимодействием, в которых участвуют четыре вида аденозинтрифосфата – АТФазы, потребляя около 70% всех производимых макроэргов нейроном. Доминирующим процессом синтеза АТФ в мозге является аэробный гликолиз, который поставляет 93% всего АТФ для удовлетворения его энергетических потребностей. Остальные 7% приходится на анаэробный гликолиз. Увеличение мозгом процессов, связанных с обработкой информации, памятью и мышлением, увеличивают потребление на 50 и 5% для глюкозы и кислорода, соответственно, т.е.

непропорционально, что несколько сдвигает получение энергетической “валюты” с аэробного механизма на анаэробный. Данный сдвиг, скорее всего, больше выражен в пре/постсинаптических терминалях. Выгода этого механизма заключается в разнице скоростей производства АТФ между митохондриальным и цитозольным синтезом. Немаловажную роль в процессе обеспечения энергетическими субстратами синаптических терминалей, по всей видимости, отводится астроцитам, которые их окружают. Парадоксально, но клетки с такими высокими энергозатратами как нейроны, практически не накапливают энергию. Часть глюкозы поступает к нейронам напрямую, но большинство сначала захватывается астроцитами, где превращается в гликоген. В дальнейшем в моменты активного бодрствования гликоген путем гликогенолиза превращается в глюкозу и лактат, которые транспортируются к нейронам. Лактат, помимо всего прочего, может регулировать возбудимость глутаматэргических нейронов, принимая участие в синтезе глутамата, который может в дальнейшем преобразоваться в ГАМК [86–88]. Пеллерин и Магистретти (1994 г.) предложили вариант астроцит-нейронного лактатного челнока, смысл которого заключается в том, что астроциты генерируют лактат и экспортируют его в нейроны, где он, будучи преобразованным в пируват, служит для генерации АТФ в митохондриях. И действительно, транспортеры лактата найдены на мембранах пре- и постсинаптических терминалей. В этой теории остается, правда, ряд нерешенных вопросов, и на данный момент она активно оспаривается сторонниками сигнальной функции лактата применительно к терминалям нейронов и их обеспечению энергией. Кроме того, длительная потенциация и память нарушаются путем удаления транспортеров лактата, но неясно, отражает ли это энергетическую или сигнальную функцию лактата [89]. Анаэробный гликолиз коррелирует с повышением генов, ответственных за клеточный рост и пластичность. В бодрствовании анаэробный гликолиз особенно активен в медиальной префронтальной коре (МПФК) области, вовлеченной в процессы памяти. Лактат, будучи метаболитом анаэробного гликолиза, потенцирует сигнализацию нейронального N-метил-D-аспаратного рецептора (NMDA) и запускает экспрессию генов, участвующих в синаптической пластичности. Индукция связанных с пластичностью генов зависит от активности норадренергической системы и поэтому может происходить только во время бодрствования. В свою очередь, лактат может регулировать доступность норадреналина, стимулируя его высвобождение из норадренергических аксональных терминалей [90–92].

Во сне потребление мозгом глюкозы снижается до 40%, а кислорода до 25% [75, 77]. Отмечено

также, что во время NREM-сна происходит снижение внеклеточного уровня лактата, глутамата и увеличение глюкозы. Это может говорить о сдвиге церебрального метаболизма от анаэробного гликолиза в сторону окислительного фосфорилирования [91]. Концентрация АТФ в коре ГМ ночью увеличивается и совпадает с периодами медленноволновой активности. Вероятно, всплеск АТФ ночью, особенно в начале медленного сна, обусловлен снижением деградации АТФ, т.к. процессы синтеза белка и фосфолипидов энергетически низкочастотны, энергоемкие процессы, связанные с восстановлением мембранного потенциала, снижены, а накопление энергии в нейронах не происходит, если она не используется. Всплеск АТФ ингибирует свой собственный синтез и тем самым защищает клетки от переизбытка свободных радикалов [92]. Также во время сна подавление норадренергической активности, вероятно, усиливает глимфатический клиренс лактата, глутамата и калия, что способствует увеличению объема внеклеточного пространства, снижению возбудимости и уменьшению астроцитарного покрытия синапсов, формируя своеобразную буферную систему, являющуюся, по всей видимости, немаловажной функцией сна для нервной системы [75, 88, 93, 94].

### Ростовые факторы

Регенеративная функция сна, вероятно, связана с циркадианностью гормонов и ростовых факторов. Так, например, известно, что гормон роста связан с ростом тканей, который реализуется за счет регенерации и пролиферации клеток [95]. Обнаружена связь увеличения уровня гормона роста (ГР) с NREM [96, 97]. Часть эффектов ГР, синтезированного в ЦНС локально и действующего паракринным путем [98], опосредованы IGF-I, например, участие в регуляции роста, развития и миелинизации ГМ. Было обнаружено, что IGF-I увеличивает пролиферацию клеток — предшественников нейронов, олигодендроцитов и кровеносных сосудов в зубчатой извилине гиппокампа. Эти данные могут свидетельствовать о немаловажной роли ГР в регенерации нервной ткани во взрослом организме, а также в нейропластичности, которая играет ключевую роль в механизмах памяти и обучения [99–101].

Показано, что у самцов крыс терапия гормоном роста ускоряет аксональную регенерацию, замедляет атрофию мышц, а также способствует их реиннервации [102]. Есть данные, что в остром периоде черепно-мозговой травмы у людей в ЦНС повышается уровень ГР, что может свидетельствовать о компенсаторных регенеративных механизмах, а терапия ГР сразу после глобальной ишемии способствует частичному сохранению нейрональных ансамблей [103–105]. Отмечено,

что дефицит ГР может проявляться рядом когнитивных нарушений, а также усталостью, снижением настроения [106].

Нейротрофические факторы: нейротрофический фактор глиальных клеток (GDNF), нейротрофический фактор мозга (BDNF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), нейротрофин 3 (NT-3) и нейротрофин 4/5 (NT-4/5) – способствуют развитию, дифференцировке, поддержанию, регенерации, миграции и функциональной интеграции новорожденных клеток в существующую нейрональную схему, являясь ключевыми молекулами нейрональной выживаемости после повреждений ГМ и индуцируются хорошо охарактеризованными регуляторными веществами сна, такими как Ил-1 и фактор некроза опухоли [104, 107, 108]. Возможно, немаловажно значение Ил-6, действующего как нейротрофический фактор, в дифференцировке олигодендроцитов и регенерации периферических нервов [109]. Было показано, что стресс и бессонница снижает уровень BDNF в зубчатой извилине и гиппокампе [95, 99, 105, 110, 111]. Наиболее убедительные доказательства того, что влияние нарушений сна на обучение и память не зависит от стресса, получены в исследованиях на адrenaл-эктомированных животных. Влияние потери сна на нейрогенез взрослых особей не зависело от гормонов стресса надпочечников, но, возможно, было связано напрямую с ростовыми факторами [77].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сомнология и хронобиология – стремительно развивающиеся направления, и то, что о самих циркадианных процессах и их функциях нам еще известно далеко не все, ставит перед учеными новые интереснейшие задачи. Как происходит регуляция деятельности внутренних органов во сне, имеют ли к этому отношение процессы в коре головного мозга, почему человек треть жизни тратит на сон, какова цель быстрого сна, влияние сна на геропротекцию и его нарушения, на здоровье в целом, как спят и что является гомеостатическим триггером у пациентов с хроническим нарушением сознания – на эти и еще множество других вопросов предстоит искать ответы в будущем.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шульговский В.В. Физиология высшей нервной деятельности с основами нейробиологии. М.: Издательский центр “Академия”, 2003. 464 с.

2. *Gnocchi D., Bruscalupi G.* Circadian rhythms and hormonal homeostasis: pathophysiological implications // *Biology*. 2017. V. 6. № 1. P. 10.
3. *Данилова Н.Н., Крылова А.Л.* Физиология высшей нервной деятельности. Ростов н/Д: Феникс, 2005. С. 419.
4. *Jones B.E.* The mysteries of sleep and waking unveiled by Michel Jouvet // *Sleep Med*. 2018. V. 49. P. 14.
5. *Verkhhratsky A., Krishtal O.A., Petersen O.H.* From Galvani to patch clamp: the development of electrophysiology // *Pflügers Arch*. 2006. V. 453. № 3. P. 233.
6. *Nilius B.* Pflügers Archiv and the advent of modern electrophysiology // *Pflügers Arch*. 2003. V. 447. № 3. P. 267.
7. *Huang W., Ramsey K.M., Marcheva B., Bass J.* Circadian rhythms, sleep, and metabolism // *J. Clin. Invest*. 2011. V. 121. № 6. P. 2133.
8. *Bhadra U., Thakkar N., Das P., Bhadra M.P.* Evolution of circadian rhythms: from bacteria to human // *Sleep Med*. 2017. V. 35. P. 49.
9. *Partch C.L., Green C.B., Takahashi J.S.* Molecular architecture of the mammalian circadian clock // *Trends Cell Biol*. 2014. V. 24. № 2. P. 90.
10. *Mohawk J.A., Green C.B., Takahashi J.S.* Central and peripheral circadian clocks in mammals // *Annu. Rev. Neurosci*. 2012. V. 35. P. 445.
11. *Hoon M., Okawa H., Della Santina L., Wong R.O.* Functional architecture of the retina: development and disease // *Prog. Retin. Eye Res*. 2014. V. 42. P. 44.
12. *Schmidt T.M., Alam N.M., Chen S. et al.* A role for melanopsin in alpha retinal ganglion cells and contrast detection // *Neuron*. 2014. V. 82. № 4. P. 781.
13. *Fu Y., Zhong H., Wang M.H.H. et al.* Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells detect light with a vitamin A-based photopigment, melanopsin // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005. V. 102. № 29. P. 10339.
14. *Tasman W.* The Retina and Optic Nerve // *Arch. Ophthalmol*. 1974. V. 92. № 1. P. 71.
15. *Sonoda T., Lee S.K., Birnbaumer L., Schmidt T.M.* Melanopsin phototransduction is repurposed by ipRGC subtypes to shape the function of distinct visual circuits // *Neuron*. 2018. V. 99. № 4. P. 754. e4.
16. *Lazzerini Ospri L., Prusky G., Hattar S.* Mood, the circadian system, and melanopsin retinal ganglion cells // *Annu. Rev. Neurosci*. 2017. V. 40. P. 539.
17. *West K.E., Jablonski M.R., Warfield B. et al.* Blue light from light-emitting diodes elicits a dose-dependent suppression of melatonin in humans // *J. Appl. Physiol*. 2011. V. 110. № 3. P. 619.
18. *Gooley J.J., Rajaratnam S.M., Brainard G.C. et al.* Spectral responses of the human circadian system depend on the irradiance and duration of exposure to light // *Sci. Transl. Med*. 2010. V. 2. № 31. P. 31.
19. *Атьков О.Ю., Горохова С.Г.* Циркадные гены и система кровообращения // *Кардиологический вестник*. 2019. Т. 14. № 2. С. 36.
20. *Украинцева Ю.В., Ковальзон В.М.* Циркадианная регуляция и ее расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона Ч. 1. Роль дофамина в циркадианной дисфункции // *Физиология человека*. 2016. Т. 42. № 4. С. 110.

- Ukrainitseva Yu.V., Kovalzon V.M.* Circadian Regulation and Its Disorders in Parkinson's Disease Patients. Part 1: The Role of Dopamine in Circadian Dysfunction // *Human Physiology*. 2016. V. 42. № 4. P. 444.
21. *Украинцева Ю.В., Ковальзон В.М.* Циркадианная регуляция и ее расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона. Ч. 2. Экспериментальные модели, альфа-синуклеин и мелатонин // *Физиология человека*. 2016. Т. 42. № 5. С. 108.
  - Ukrainitseva Yu.V., Kovalzon V.M.* Circadian Regulation and Its Disorders in Parkinson's Disease Patients. Part 2: Experimental Models, alpha-Synuclein, and Melatonin // *Human Physiology*. 2016. V. 42. № 5. P. 559.
  22. *Tsang A.H., Astiz M., Friedrichs M., Oster H.* Endocrine regulation of circadian physiology // *J. Endocrinol.* 2016. V. 230. № 1. P. R1.
  23. *Astiz M., Heyde I., Oster H.* Mechanisms of communication in the mammalian circadian timing system // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 2. P. 343.
  24. *Touitou Y., Reinberg A., Touitou D.* Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption // *Life Sci.* 2017. V. 173. P. 94.
  25. *Crnko S., Du Pré B.C., Sluijter J.P., Van Laake L.W.* Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease // *Nat. Rev. Cardiol.* 2019. V. 16. № 7. P. 437.
  26. *Paatela E., Munson D., Kikyo N.* Circadian regulation in tissue regeneration // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 9. P. 2263.
  27. *Dierickx P., Van Laake L.W., Geijsen N.* Circadian clocks: from stem cells to tissue homeostasis and regeneration // *EMBO Rep.* 2018. V. 19. № 1. P. 18.
  28. *Albrecht U.* Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks // *Neuron*. 2012. V. 74. № 2. P. 246.
  29. *Ray K.* A tale of two neurons—distinct functions of vagal afferents of the gut // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. V. 13. № 8. P. 435.
  30. *Stangherlin A., Reddy A.B.* Regulation of circadian clocks by redox homeostasis // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. № 37. P. 26505.
  31. *Leliavski A., Dumbell R., Ott V., Oster H.* Adrenal clocks and the role of adrenal hormones in the regulation of circadian physiology // *J. Biol. Rhythms*. 2015. V. 30. № 1. P. 20.
  32. *Sollars P.J., Pickard G.E.* The neurobiology of circadian rhythms // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2015. V. 38. № 4. P. 645.
  33. *Debono M., Ghobadi C., Rostami-Hodjegan A. et al.* Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 94. № 5. P. 1548.
  34. *Galano A., Reiter R.J.* Melatonin and its metabolites vs oxidative stress: From individual actions to collective protection // *J. Pineal Res.* 2018. V. 65. № 1. P. e12514.
  35. *Jockers R., Delagrang P., Dubocovich M.L. et al.* Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20 // *Br. J. Pharmacol.* 2016. V. 173. № 18. P. 2702.
  36. *Ikegami K., Refetoff S., Van Cauter E., Yoshimura T.* Interconnection between circadian clocks and thyroid function // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. V. 15. № 10. P. 590.
  37. *Palego L., Betti L., Rossi A., Giannaccini G.* Tryptophan biochemistry: structural, nutritional, metabolic, and medical aspects in humans // *J. Amino Acids*. 2016. V. 2016. P. 8952520.
  38. *Deinego V.N., Kaptsov V.A., Soroka A.I.* Influence of light and physical fields on risk of disharmonization of melatonin synthesis in the pineal gland // *Heal. R. An.* 2014. № 2. P. 30.
  39. *Macchi M.M., Bruce J.N.* Human pineal physiology and functional significance of melatonin // *Front. Neuroendocrinol.* 2004. V. 25. № 3–4. P. 177.
  40. *Zisapel N.* New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation // *Br. J. Pharmacol.* 2018. V. 175. № 16. P. 3190.
  41. *Tan D.X., Manchester L.C., Sanchez-Barcelo E. et al.* Significance of high levels of endogenous melatonin in mammalian cerebrospinal fluid and in the central nervous system // *Curr. Neuropharmacol.* 2010. V. 8. № 3. P. 162.
  42. *Kunz D., Schmitz S., Mahlberg R., Mohr A. et al.* A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion // *Neuropsychopharmacology*. 1999. V. 21. № 6. P. 765.
  43. *Amaral F.G., Cipolla-Neto J.* A brief review about melatonin, a pineal hormone // *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018. V. 62. № 4. P. 472.
  44. *Ng K.Y., Leong M.K., Liang H., Paxinos G.* Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions // *Brain Struct. Funct.* 2017. V. 222. № 7. P. 2921.
  45. *González-González A., Mediavilla M.D., Sánchez-Barceló E.J.* Melatonin: a molecule for reducing breast cancer risk // *Molecules*. 2018. V. 23. № 2. P. 336.
  46. *Vinther A.G., Claësson M.H.* Melatonins indvirkning på immunsystem og cancer [The influence of melatonin on the immune system and cancer] // *Ugeskr. Laeger*. 2015. V. 177. № 21. P. V10140568.
  47. *McIntyre I.M., Norman T.R., Burrows G.D., Armstrong S.M.* Human melatonin suppression by light is intensity dependent // *J. Pineal Res.* 1989. V. 6. № 2. P. 149.
  48. *Keene A.C., Duboue E.R.* The origins and evolution of sleep // *J. Exp. Biol.* 2018. V. 221. № 11. P. jeb159533.
  49. *Anafi R.C., Kayser M.S., Raizen D.M.* Exploring phylogeny to find the function of sleep // *Nat. Rev. Neurosci.* 2019. V. 20. № 2. P. 109.
  50. *Ковальзон В.М.* Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла “бодрствование сон”. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2017. 274 с.
  51. *Zielinski M.R., McKenna J.T., McCarley R.W.* Functions and mechanisms of sleep // *AIMS Neurosci.* 2016. V. 3. № 1. P. 67.
  52. *Lee M.G., Hassani O.K., Alonso A., Jones B.E.* Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 17. P. 4365.
  53. *Boes A.D., Fischer D., Geerling J.C. et al.* Connectivity of sleep- and wake-promoting regions of the human

- hypothalamus observed during resting wakefulness // *Sleep*. 2018. V. 41. № 9. P. zsy108.
54. Ковальзон В.М. Центральные механизмы регуляции цикла бодрствование-сон // *Физиология человека*. 2011. Т. 37. № 4. С. 124.  
*Koval'zon V.M.* Central mechanisms of the sleep-wakefulness cycle control // *Human Physiology*. 2011. V. 37. № 4. P. 500.
  55. Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна / *Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. 2-е издание, дополненное и переработанное* // Под ред. Полуэктова М.Г. М.: "Медконгресс", 2020. С. 11.
  56. *Monti J.M.* Serotonin control of sleep-wake behavior // *Sleep Med. Rev.* 2011. V. 15. № 4. P. 269.
  57. *España R.A., Scammell T.E.* Sleep neurobiology from a clinical perspective // *Sleep*. 2011. V. 34. № 7. P. 845.
  58. *Hassani O.K., Henny P., Lee M.G., Jones B.E.* GABAergic neurons intermingled with orexin and MCH neurons in the lateral hypothalamus discharge maximally during sleep // *Eur. J. Neurosci.* 2010. V. 32. № 3. P. 448.
  59. *Jones B.E.* Principal cell types of sleep-wake regulatory circuits // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017. V. 44. P. 101.
  60. *Hassani O.K., Lee M.G., Henny P., Jones B.E.* Discharge profiles of identified GABAergic in comparison to cholinergic and putative glutamatergic basal forebrain neurons across the sleep-wake cycle // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 38. P. 11828.
  61. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А. и др. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020. Т. 14. № 1. С. 5.  
*Piradov M.A., Suponeva N.A., Voznyuk I.A. et al.* Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness // *Ann. Clin. Exp. Neurol.* 2020. V. 14. № 1. P. 5.
  62. *Monti J.M., Monti D.* The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking // *Sleep Med. Rev.* 2007. V. 11. № 2. P. 113.
  63. Ковальзон В.М. Роль гистаминаргической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствование-сон // *Физиология человека*. 2013. Т. 39. № 6. С. 13.  
*Koval'zon V.M.* The role of histaminergic system of the brain in the regulation of sleep-wakefulness cycle // *Human Physiology*. 2013. V. 39. № 6. P. 574.
  64. *Thakkar M.M.* Histamine in the regulation of wakefulness // *Sleep Med. Rev.* 2011. V. 15. № 1. P. 65.
  65. *Oh J., Petersen C., Walsh C.M. et al.* The role of co-neurotransmitters in sleep and wake regulation // *Mol. Psychiatry*. 2019. V. 24. № 9. P. 1284.
  66. *Luppi P.H., Fort P.* Sleep-wake physiology // *Handb. Clin. Neurol.* 2019. V. 160. P. 359.
  67. *Saper C.B., Chou T.C., Scammell T.E.* The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness // *Trends Neurosci.* 2001. V. 24. № 12. P. 726.
  68. *Riedner B.A., Vyazovskiy V.V., Huber R. et al.* Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans // *Sleep*. 2007. V. 30. № 12. P. 1643.
  69. *Chen K.S., Xu M., Zhang Z. et al.* A hypothalamic switch for REM and non-REM sleep // *Neuron*. 2018. V. 97. № 5. P. 1168.e4.
  70. *Dujardin S., Pijpers A., Pevernagie D.* Prescription drugs used in insomnia // *Sleep Med. Clin.* 2018. V. 13. № 2. P. 169.
  71. *Gaus S.E., Strecker R.E., Tate B.A. et al.* Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species // *Neuroscience*. 2002. V. 115. № 1. P. 285.
  72. *Gallopin T., Fort P., Eggermann E. et al.* Identification of sleep-promoting neurons in vitro // *Nature*. 2000. V. 404. № 6781. P. 992.
  73. *Monti J.M.* The neurotransmitters of sleep and wake, a physiological reviews series // *Sleep Med. Rev.* 2013. V. 17. № 4. P. 313.
  74. *Ono D., Yamanaka A.* Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle // *Neurosci. Res.* 2017. V. 118. P. 74.
  75. *Perez Velazquez J.L., Mateos D.M., Guevara Erra R.* On a simple general principle of brain organization // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 1106.
  76. *McCarley R.W.* Neurobiology of REM and NREM sleep // *Sleep Med.* 2007. V. 8. № 4. P. 302.
  77. *Strecker R.E., Morairty S., Thakkar M.M. et al.* Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state // *Behav. Brain Res.* 2000. V. 115. № 2. P. 183.
  78. *Ritchie E. Brown, Basheer R., James T. McKenna et al.* Control of Sleep and Wakefulness // *Physiol. Rev.* 2012. V. 92. № 3. P. 1087.
  79. *Huang Z.L., Zhang Z., Qu W.M.* Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation // *Int. Rev. Neurobiol.* 2014. V. 119. P. 349.
  80. *Alam M.A., Kumar S., McGinty D. et al.* Neuronal activity in the preoptic hypothalamus during sleep deprivation and recovery sleep // *J. Neurophysiol.* 2014. V. 111. № 2. P. 287.
  81. *Peever J., Fuller P.M.* The biology of REM sleep // *Curr. Biol.* 2017. V. 27. № 22. P. R1237.
  82. *Siclari F., Tononi G.* Local aspects of sleep and wakefulness // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017. V. 44. P. 222.
  83. *Luppi P.H., Clement O., Sapin E. et al.* Brainstem mechanisms of paradoxical (REM) sleep generation // *Pflugers Arch.* 2012. V. 463. № 1. P. 43.
  84. *Héricé C., Patel A.A., Sakata S.* Circuit mechanisms and computational models of REM sleep // *Neurosci. Res.* 2019. V. 140. P. 77.
  85. *Weber F., Chung S., Beier K.T. et al.* Control of REM sleep by ventral medulla GABAergic neurons // *Nature*. 2015. V. 526. № 7573. P. 435.
  86. *Koyanagi I., Akers K.G., Vergara P. et al.* Memory consolidation during sleep and adult hippocampal neurogenesis // *Neural Regen Res.* 2019. V. 14. № 1. P. 20.

87. *Naylor E., Aillon D.V., Barrett B.S. et al.* Lactate as a biomarker for sleep // *Sleep*. 2012. V. 35. № 9. P. 1209.
88. *Dworak M., McCarley R.W., Kim T. et al.* Sleep and brain energy levels: ATP changes during sleep // *J. Neurosci*. 2010. V. 30. № 26. P. 9007.
89. *Zhang Y., Xue Y., Meng S. et al.* Inhibition of lactate transport erases drug memory and prevents drug relapse // *Biol. Psychiatry*. 2016. V. 79. № 11. P. 928.
90. *Harris J.J., Jolivet R., Attwell D.* Synaptic energy use and supply // *Neuron*. 2012. V. 75. № 5. P. 762.
91. *DiNuzzo M., Nedergaard M.* Brain energetics during the sleep–wake cycle // *Curr. Opin. Neurobiol*. 2017. V. 47. P. 65.
92. *Vaishnavi S.N., Vlassenko A.G., Rundle M.M. et al.* Regional aerobic glycolysis in the human brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. V. 107. № 41. P. 17757.
93. *Wong-Riley M.* What is the meaning of the ATP surge during sleep? // *Sleep*. 2011. V. 34. № 7. P. 833.
94. *Fox P.T., Raichle M.E., Mintun M.A., Dence C.* Glucose During Focal Physiologic Neural Activity Non-oxidative Consumption // *Science*. 1988. V. 241. P. 462.
95. *Wisor J.P., Rempe M.J., Schmidt M.A. et al.* Sleep slow-wave activity regulates cerebral glycolytic metabolism // *Cereb. Cortex*. 2013. V. 23. № 8. P. 1978.
96. *Giese M., Unternaehrer E., Brand S. et al.* The interplay of stress and sleep impacts BDNF level // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 10. P. e76050.
97. *Sandyk R., Bamford C.R., Iacono R.P.* Sleep disorders in Tourette's syndrome // *Int. J. Neurosci*. 1987. V. 37. № 1–2. P. 59.
98. *Brandenberger G., Weibel L.* The 24-h growth hormone rhythm in men: sleep and circadian influences questioned // *J. Sleep Res*. 2004. V. 13. № 3. P. 251.
99. *Ashpole N.M., Sanders J.E., Hodges E.L. et al.* Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging brain // *Exp. Gerontol*. 2015. V. 68. P. 76.
100. *Dyer A.H., Vahdatpour C., Sanfeliu A., Tropea D.* The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity // *Neuroscience*. 2016. V. 325. P. 89.
101. *Åberg N.D., Brywe K.G., Isgaard J.* Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain // *ScientificWorldJournal*. 2006. V. 6. P. 53.
102. *Arce V.M., Devesa P., Devesa J.* Role of growth hormone (GH) in the treatment on neural diseases: from neuroprotection to neural repair // *Neurosci. Res*. 2013. V. 76. № 4. P. 179.
103. *Tuffaha S.H., Budihardjo J.D., Sarhane K.A. et al.* Growth Hormone Therapy Accelerates Axonal Regeneration, Promotes Motor Reinnervation, and Reduces Muscle Atrophy following Peripheral Nerve Injury // *Plast. Reconstr. Surg*. 2016. V. 137. № 6. P. 1771.
104. *Scheepens A., Sirimanne E.S., Breier B.H. et al.* Growth hormone as a neuronal rescue factor during recovery from CNS injury // *Neuroscience*. 2001. V. 104. № 3. P. 677.
105. *Deuschle M., Schredl M., Wisch C. et al.* Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in sleep-disordered patients: relation to sleep stage N3 and rapid eye movement (REM) sleep across diagnostic entities // *J. Sleep Res*. 2018. V. 27. № 1. P. 73.
106. *Troynikov O., Watson C.G., Nawaz N.* Sleep environments and sleep physiology: A review // *J. Therm. Biol*. 2018. V. 78. P. 192.
107. *Wasinski F., Frazão R., Donato J.* Effects of growth hormone in the central nervous system // *Arch. Endocrinol. Metab*. 2020. V. 63. № 6. P. 549.
108. *Kushikata T., Kubota T., Fang J., Krueger J.M.* Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes sleep in rats and rabbits // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2001. V. 280. № 4. P. R1001.
109. *Huang L., Zhang L.* Neural stem cell therapies and hypoxic-ischemic brain injury // *Prog. Neurobiol*. 2019. V. 173. P. 1.
110. *Rothaug M., Becker-Pauly C., Rose-John S.* The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue // *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. V. 1863. № 6. Pt A. P. 1218.
111. *Faigle R., Song H.* Signaling mechanisms regulating adult neural stem cells and neurogenesis // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. V. 1830. № 2. P. 2435.

## Mechanisms of Circadian Rhythms Regulation in Human

M. M. Kanarskii<sup>a</sup>\*, J. Yu. Nekrasova<sup>a</sup>, N. A. Kurova<sup>a</sup>, I. V. Redkin<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

\*E-mail: kanarrrm@yandex.ru

Over the past ten years, significant progress has been made cycle. In the light of the new data, it can be said that the regulation of the sleep-wake cycle in understanding of the mechanisms of circadian rhythms regulation, concerning especially the sleep-wake is a complex multi-level process involving various systems and functional clusters of the body that provide mechanisms for triggering and maintaining wakefulness, slow-wave and REM sleep. This review summarizes information about the abovementioned mechanisms, as well as about bioenergetic processes in the brain, regulation of synaptic homeostasis, immune system, glymphatic clearance, etc. Being a target of therapeutics in many diseases, sleep remains one of the main mysteries that scientific community are facing.

*Keywords:* sleep, melatonin, growth hormone, circadian rhythms, synaptic homeostasis.