

ФИЗИОЛОГИЯ СНА И БОДРСТВОВАНИЯ: НЕЙРОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ И РЕГУЛЯЦИЯ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ

Научный руководитель: ассистент Музаффаров Ж.Ш.

Тулкинов Х.Х. Абдуллаев О.Б.

Alfraganus University г. Ташкент, Узбекистан.

Аннотация: Сон и бодрствование представляют собой фундаментальные и динамически чередующиеся состояния мозга, имеющие критическое значение для когнитивных функций, метаболического здоровья и общего благополучия. Регуляция этих состояний осуществляется посредством сложного взаимодействия нейронных сетей и молекулярных часов. Данная обзорная статья, выполненная в формате IMRAD, предоставляет всесторонний анализ современных представлений о физиологии сна и бодрствования. В работе подробно рассматриваются нейронные цепи, лежащие в основе поддержания бодрствования, инициации и поддержания медленноволнового (NREM) и быстрого (REM) сна. Особое внимание уделено молекулярным механизмам эндогенных циркадных ритмов, центральной роли супрахиазматического ядра (СЦЯ) как главного водителя ритма и его взаимодействию с гомеостатическим процессом накопления потребности во сне. В статье детально описываются ключевые нейромедиаторные системы, включая орексинергическую, моноаминергическую, холинергическую и ГАМКергическую, которые оркестрируют переходы между сном и бодрствованием. Кроме того, обсуждаются клинические последствия нарушения этих регуляторных систем, приводящие к расстройствам сна и циркадных ритмов, и их связь с различными соматическими и нервно-психическими заболеваниями. Обзор завершается анализом текущих пробелов в знаниях и перспективных направлений будущих исследований в этой жизненно важной области нейробиологии.

Ключевые слова: Сон, бодрствование, циркадные ритмы, нейронные механизмы, супрахиазматическое ядро, орексин, гипокретин, гомеостатическая регуляция, молекулярные часы, NREM-сон, REM-сон.

Abstract: Sleep and wakefulness are fundamental and dynamically alternating brain states that are critical for cognitive function, metabolic health, and overall well-being. Regulation of these states is carried out through a complex interaction of neural networks and molecular clocks. This review article, made in the IMRAD format, provides a comprehensive analysis of modern concepts of sleep and wakefulness physiology. The paper examines in detail the neural circuits underlying the maintenance of wakefulness, initiation and maintenance of slow-wave (NREM) and REM (REM) sleep. Special attention is paid to the molecular mechanisms of endogenous circadian rhythms, the central role of the suprachiasmatic nucleus (SCN) as the main driver of the rhythm and its

interaction with the homeostatic process of accumulation of the need for sleep. The article describes in detail the key neurotransmitter systems, including orexinergic, monoaminergic, cholinergic and GABAergic, which orchestrate the transitions between sleep and wakefulness. In addition, the clinical consequences of disruptions of these regulatory systems leading to sleep and circadian rhythm disorders and their association with various somatic and neuropsychiatric diseases are discussed. The review concludes with an analysis of current knowledge gaps and promising areas for future research in this vital area of neuroscience.

Keywords: Sleep, wakefulness, circadian rhythms, neural mechanisms, suprachiasmatic nucleus, orexin, hypocretin, homeostatic regulation, molecular clock, NREM sleep, REM sleep.

Введение:

Цикл сон-бодрствование является наиболее ярким проявлением суточной ритмичности в поведении млекопитающих. Это не просто пассивное отключение от внешнего мира, а сложный, высокоорганизованный и жизненно важный процесс, управляемый точными нейронными и молекулярными механизмами (1). Сон играет незаменимую роль в восстановлении функций мозга, консолидации памяти, синаптическом гомеостазе, выведении метаболитов из центральной нервной системы (ЦНС) и поддержании иммунной и эндокринной систем (2, 3). Нарушение продолжительности или качества сна, а также сбой циркадных ритмов, повсеместно распространены в современном обществе и ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистых, метаболических, нейродегенеративных и онкологических заболеваний (4, 5).

Регуляция сна и бодрствования осуществляется двумя основными, но тесно взаимодействующими процессами: гомеостатическим и циркадным (6). Гомеостатический процесс, или Процесс S, отражает накопление "давления сна" во время бодрствования и его последующее рассеивание во время сна. Молекулярной основой этого процесса считается, в частности, накопление аденозина в определенных областях мозга (7). Циркадный процесс, или Процесс C, представляет собой эндогенный, приблизительно 24-часовой ритм, генерируемый внутренними биологическими часами, который определяет оптимальное время для сна и бодрствования независимо от продолжительности предшествующего бодрствования (8).

Центральным звеном циркадной системы является супрахиазматическое ядро (СЦЯ) гипоталамуса, которое функционирует как главный водитель ритма в организме млекопитающих (9). СЦЯ получает информацию о внешнем световом цикле непосредственно от сетчатки и синхронизирует с ним внутренние часы, а

затем передает временную информацию периферическим осцилляторам в других тканях и органах, обеспечивая когерентность физиологических процессов (10).

Переходы между состояниями бодрствования, медленноволнового сна (NREM-сна) и сна с быстрыми движениями глаз (REM-сна) контролируются сложной нейронной архитектурой, охватывающей различные отделы мозга, от ствола до коры больших полушарий. Ключевую роль в этом "переключателе" играют специализированные популяции нейронов в гипоталамусе, среднем мозге, мосте и базальных отделах переднего мозга, которые используют широкий спектр нейромедиаторов для активации или торможения соответствующих областей ЦНС (11, 12).

Восходящая активирующая система и нейробиология бодрствования

Состояние бодрствования поддерживается благодаря тонической активности так называемой восходящей ретикулярной активирующей системы (ВРАС), концепция которой была впервые предложена Моруцци и Мэгуном (13). Современные исследования значительно расширили и детализировали эту модель. В настоящее время известно, что поддержание бодрствования — это активный процесс, обеспечиваемый координированной работой нескольких нейрональных популяций, расположенных в стволе мозга, гипоталамусе и базальных отделах переднего мозга (11, 14). Эти системы широко проецируются на кору больших полушарий и таламус, высвобождая возбуждающие нейромедиаторы.

Основные нейромедиаторные системы бодрствования:

Моноаминергические системы: Ключевую роль играют несколько групп моноаминергических нейронов.

Норадренергические нейроны голубого пятна (locus coeruleus, LC) активны во время бодрствования, особенно при повышенном внимании и стрессе, и высвобождают норадреналин по всей ЦНС, способствуя возбуждению и бдительности (15). Их активность практически прекращается во время NREM-сна и полностью отсутствует в REM-сне.

Серотонинергические нейроны дорсальных ядер шва (dorsal raphe nucleus, DRN) также максимально активны во время бодрствования, способствуя двигательной активности и подавлению сенсорной информации. Как и нейроны LC, они снижают свою активность в NREM-сне и замолкают в REM-сне (16).

Дофаминергические нейроны вентральной области покрышки (ventral tegmental area, VTA) и черной субстанции (substantia nigra) вносят вклад в поддержание бодрствования, особенно в контексте мотивации и целенаправленного поведения (17).

Гистаминергические нейроны туберомамиллярного ядра (tuberomammillary nucleus, TMN) заднего гипоталамуса являются одной из важнейших систем поддержания бодрствования. Они активны исключительно во время бодрствования

и иннервируют практически весь мозг, оказывая мощное возбуждающее действие (18). Антигистаминные препараты первого поколения, проникающие через гематоэнцефалический барьер, вызывают сонливость именно за счет блокады центральных гистаминовых H1-рецепторов.

Холинергическая система: Ацетилхолин играет двоякую роль в цикле сон-бодрствование. Холинергические нейроны базальных отделов переднего мозга и стволовых ядер (педункулопонтинного и латеродорсального тегментальных ядер, PPT/LDT) активны как во время бодрствования, так и во время REM-сна. Во время бодрствования они способствуют десинхронизации ЭЭГ (высокочастотная, низкоамплитудная активность) и повышению когнитивной готовности (19).

Орексинергическая/Гипокретиновая система: Эта система, открытая в конце 1990-х годов, считается главным дирижером систем бодрствования (20). Орексин-продуцирующие нейроны (также известные как гипокретин-продуцирующие) локализованы исключительно в латеральном гипоталамусе, но их аксоны широко иннервируют все вышеперечисленные центры бодрствования (LC, DRN, TMN, VTA, PPT/LDT) (21). Орексиновые нейроны получают сигналы от циркадной системы, лимбической системы (эмоции) и метаболических центров (голод). Их основная функция — стабилизация состояния бодрствования и предотвращение нежелательных переходов в сон. Именно дегенерация орексиновых нейронов лежит в основе нарколепсии 1-го типа, заболевания, характеризующегося выраженной дневной сонливостью и катаплексией (внезапной потерей мышечного тонуса при сильных эмоциях) (22).

Переход ко сну и регуляция NREM-сна

Инициация сна требует активного подавления систем бодрствования. Ключевой структурой, ответственной за это торможение, является вентролатеральное преоптическое ядро (ventrolateral preoptic nucleus, VLPO) переднего гипоталамуса (23).

Роль VLPO: Нейроны VLPO являются ГАМКергическими и галанинергическими. Они посылают тормозные проекции к основным центрам бодрствования, включая LC, DRN и TMN. Активность нейронов VLPO обратно пропорциональна активности систем бодрствования: они неактивны во время бодрствования и максимально активны во время NREM-сна (24). Эта взаимотормозящая связь между VLPO и центрами бодрствования формирует так называемый "переключатель сна-бодрствования" (sleep-wake flip-flop switch). Орексиновая система стабилизирует этот переключатель в положении "бодрствование", предотвращая его спонтанные переключения (25).

Гомеостатическое давление сна: Накопление потребности во сне (Процесс S) способствует активации VLPO. Одним из ключевых медиаторов этого процесса является аденозин. В течение дня активная работа нейронов приводит к гидролизу

АТФ и накоплению аденозина в межклеточном пространстве, в том числе в области базальных отделов переднего мозга. Аденозин через свои А1-рецепторы оказывает тормозящее действие на возбуждающие нейроны бодрствования и через А2А-рецепторы активирует нейроны VLPO, способствуя наступлению сна (7, 26). Кофеин, самый распространенный в мире психостимулятор, блокирует аденозиновые рецепторы, тем самым препятствуя наступлению сна.

Электрофизиология NREM-сна: NREM-сон характеризуется синхронизированной, высокоамплитудной и низкочастотной активностью на ЭЭГ. Он подразделяется на стадии N1, N2 и N3 (глубокий или медленноволновый сон). Характерными паттернами NREM-сна являются медленные волны (дельта-волны, 0.5-4 Гц) и сонные веретена (12-15 Гц). Эти ритмы генерируются в таламо-кортикальных нейронных сетях. Во время бодрствования таламус надежно передает сенсорную информацию в кору. При засыпании нейроны таламуса переходят в режим гиперполяризации и осцилляции, что блокирует прохождение внешних стимулов и генерирует синхронизированные ритмы сна (27). Считается, что медленноволновая активность играет ключевую роль в синаптическом гомеостазе и консолидации декларативной памяти (28).

Генерация и регуляция REM-сна

REM-сон, или "парадоксальный сон", характеризуется десинхронизированной ЭЭГ, сходной с бодрствованием, быстрыми движениями глаз, мышечной атонией и яркими сновидениями. Механизмы генерации REM-сна сосредоточены преимущественно в стволе мозга, в области моста (29).

Переключатель REM-сна: Подобно переключателю сон-бодрствование, существует и переключатель REM-сна. "REM-on" нейроны, способствующие включению REM-сна, расположены в сублатеродорсальном ядре (sublaterodorsal nucleus, SLD) и педункулопонтинном тегментальном ядре (PPT). Они являются преимущественно холинергическими и глутаматергическими. "REM-off" нейроны, подавляющие REM-сон, находятся в вентролатеральной околотоводопроводной серой области (ventrolateral periaqueductal gray, vlPAG) и латеральном понтинном тегментуме (lateral pontine tegmentum, LPT) и являются ГАМКергическими (30). Эти две системы также взаимно ингибируют друг друга. Во время NREM-сна "REM-off" центры активны. По мере углубления сна сигналы от них ослабевают, что позволяет "REM-on" нейронам активироваться.

Механизмы REM-сна:

Активация коры: Холинергические нейроны PPT/LDT и глутаматергические нейроны SLD проецируются к таламусу и базальным отделам переднего мозга, вызывая десинхронизацию ЭЭГ, характерную для REM-сна (31).

Быстрые движения глаз: Сигналы от моста к верхним бугоркам четверохолмия (superior colliculi) генерируют саккадические движения глаз.

Мышечная атония: Глутаматергические нейроны SLD активируют тормозные (глицинергические и ГАМКергические) интернейроны в вентромедиальной части продолговатого мозга. Эти интернейроны, в свою очередь, гиперполяризуют и ингибируют мотонейроны спинного мозга, что приводит к параличу скелетной мускулатуры и предотвращает реализацию сновидений в движениях (32). Нарушение этого механизма лежит в основе расстройства поведения в REM-сне, при котором пациенты "разыгрывают" свои сны, что часто является ранним предиктором нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона.

Молекулярная архитектура циркадного ритма

В основе эндогенного циркадного ритма (Процесс C) лежит молекулярный механизм, функционирующий в виде петель транскрипционно-трансляционной обратной связи (TTFL). Открытие ключевых генов этих часов было удостоено Нобелевской премии по физиологии и медицине в 2017 году (33). Этот механизм работает практически в каждой клетке организма.

Основная петля обратной связи:

Активация транскрипции: В ядре клетки два белка-транскрипционных фактора, CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) и BMAL1 (Brain and Muscle Arnt-Like 1), образуют гетеродимер. Этот комплекс связывается со специфическими участками ДНК (E-box) и запускает транскрипцию генов Period (Per1, Per2) и Cryptochrome (Cry1, Cry2) (34).

Накопление и ингибирование: Белки PER и CRY синтезируются в цитоплазме, где они образуют комплекс друг с другом и подвергаются посттрансляционным модификациям (например, фосфорилированию киназами, такими как казеинкиназа 1), которые определяют их стабильность и время перемещения в ядро. Накопившись, комплекс PER/CRY входит в ядро и ингибирует активность комплекса CLOCK/BMAL1, тем самым подавляя собственную транскрипцию (35).

Деградация и новый цикл: Со временем белки PER и CRY деградируют. Их разрушение снимает торможение с CLOCK/BMAL1, и цикл начинается заново. Весь этот процесс занимает примерно 24 часа.

Дополнительные петли: Существуют и вторичные петли, которые стабилизируют основной осциллятор. Например, комплекс CLOCK/BMAL1 активирует гены реверберирующих рецепторов (например, Rev-Erba и Rora), белки которых, в свою очередь, могут подавлять или активировать транскрипцию Bmal1, добавляя еще один уровень регуляции (36).

Эти "часовые гены" контролируют экспрессию тысяч других генов в клетке (так называемых генов, контролируемых часами, clock-controlled genes), которые управляют локальными метаболическими, пролиферативными и другими процессами в соответствии с временем суток (37).

Супрахиазматическое ядро (СЦЯ) как главный водитель ритма

Хотя каждая клетка имеет свои собственные молекулярные часы, для согласованной работы всего организма необходим центральный дирижер. Эту роль выполняет супрахиазматическое ядро (СЦЯ) — небольшая парная структура в переднем гипоталамусе, расположенная непосредственно над перекрестом зрительных нервов (хиазмой) (9).

Внутренняя ритмичность и синхронизация: СЦЯ состоит примерно из 20 000 нейронов, каждый из которых обладает собственным молекулярным осциллятором. Благодаря плотной сети внутренних связей (в основном через ГАМКергические синапсы) эти нейроны синхронизируют свою ритмическую активность, генерируя мощный и стабильный 24-часовой выходной сигнал, который управляет остальными частями организма (38). Даже в изолированной культуре ткани СЦЯ продолжает демонстрировать четкий суточный ритм электрической активности.

Световая синхронизация (Энтроймент): Главным внешним сигналом (цайтгебером) для синхронизации внутренних часов с 24-часовым циклом Земли является свет. Небольшая популяция светочувствительных ганглиозных клеток сетчатки, содержащих фотопигмент меланопсин, напрямую проецируется в СЦЯ через ретино-гипоталамический тракт (РГТ) (39). Свет, попадающий на сетчатку (особенно в утренние часы), вызывает высвобождение глутамата и пептида PACAP в СЦЯ. Это запускает внутриклеточные каскады, которые приводят к экспрессии генов *Per1* и *Per2*, эффективно "переводя стрелки" молекулярных часов и подстраивая их фазу под внешний световой день (40).

Регуляция синтеза мелатонина: Одним из самых известных выходных сигналов циркадной системы является ритмическая секреция мелатонина шишковидной железой (эпифизом). СЦЯ иннервирует паравентрикулярное ядро гипоталамуса (PVN), которое через симпатическую нервную систему контролирует эпифиз. Ночью, при отсутствии светового сигнала, СЦЯ перестает тормозить этот путь, что приводит к высвобождению норадреналина в эпифизе и запуску синтеза мелатонина из серотонина (42). Мелатонин, в свою очередь, действует на рецепторы в самом СЦЯ (MT1 и MT2), стабилизируя и усиливая его ритмическую активность, а также передает сигнал о "темноте" всему организму, способствуя засыпанию. Свет в ночное время быстро подавляет выработку мелатонина.

Взаимодействие гомеостатических и циркадных процессов

Окончательное время и структура сна определяются динамическим взаимодействием гомеостатического Процесса S и циркадного Процесса C, что элегантно описывается двухпроцессной моделью сна (6).

Двухпроцессная модель: Согласно этой модели, Процесс S (давление сна) монотонно нарастает в течение периода бодрствования и экспоненциально спадает

во время сна. Процесс С представляет собой синусоидальную волну с периодом около 24 часов, которая определяет циркадные пороги засыпания и пробуждения. Сон инициируется, когда нарастающий Процесс S достигает высокого, но снижающегося в ночное время порога, установленного Процессом С. Пробуждение происходит, когда Процесс S падает до низкого, но повышающегося в утренние часы порога.

Интеграция на нейронном уровне: Эта концептуальная модель находит свое отражение на уровне нейронных сетей. Например, накопление аденозина (Процесс S) активирует нейроны VLPO. Одновременно циркадный сигнал от СЦЯ (Процесс С) также способствует активации VLPO в ночное время. Таким образом, максимальная вероятность засыпания возникает тогда, когда высокое гомеостатическое давление совпадает с циркадным сигналом, способствующим сну (43). Утром, несмотря на остаточное давление сна, мощный циркадный сигнал к бодрствованию от СЦЯ, опосредованный активацией орексиновой и моноаминергических систем, способствует пробуждению. Эта модель объясняет, почему нам трудно заснуть утром, даже после бессонной ночи (когда Процесс S максимален, но Процесс С находится в фазе бодрствования), и почему мы испытываем приступ сонливости в середине дня, когда циркадный сигнал к бодрствованию временно ослабевает.

Обсуждение:

Представленный обзор систематизирует сложные и многоуровневые механизмы, регулирующие цикл сна-бодрствования и циркадную ритмичность. Современная нейробиология рассматривает сон не как пассивное состояние, а как активный, жизненно важный процесс, управляемый точным взаимодействием возбуждающих и тормозных нейронных сетей, расположенных в ключевых областях мозга, от ствола до коры. Стабильность этих состояний и своевременные переходы между ними обеспечиваются архитектурой "взаимоисключающих переключателей", которые, в свою очередь, модулируются вышестоящими системами, такими как орексинергическая.

Клинические импликации

Дисрегуляция систем сна и циркадных ритмов лежит в основе широкого спектра патологий.

Расстройства сна: Нарколепсия с потерей орексиновых нейронов, бессонница, связанная с гиперактивностью систем бодрствования или дисфункцией центров сна, и расстройство поведения в REM-сне из-за дегенерации в стволе мозга являются прямыми последствиями сбоя в описанных нейронных сетях (22, 32).

Неврологические и психиатрические заболевания: Нарушения сна и циркадных ритмов являются частыми и усугубляющими факторами при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона.

Например, накопление амилоида- β усиливается при недостатке сна, а нарушение сна может быть одним из самых ранних симптомов этих болезней (3). Также установлена тесная двунаправленная связь между расстройствами настроения (депрессия, биполярное расстройство) и сбоями в циркадной системе (44).

Соматические заболевания: Хроническое недосыпание и циркадная десинхронизация (например, у сменных работников) являются факторами риска развития метаболического синдрома, ожирения, диабета 2-го типа, гипертонии и ослабления иммунной функции. Это связано с тем, что периферические часы в печени, жировой ткани и поджелудочной железе становятся десинхронизированными с центральным водителем ритма и внешними сигналами (например, временем приема пищи), что приводит к метаболическому хаосу (5, 45).

Будущие направления исследований

Несмотря на значительный прогресс, многие вопросы остаются открытыми.

1. **Полная расшифровка коннектома:** Необходимо дальнейшее картирование всех синаптических связей между нейронами сна и бодрствования для создания полной "принципиальной схемы" управления этими состояниями.

2. **Роль глии:** Вклад глиальных клеток (астроцитов, микроглии) в регуляцию сна и циркадных ритмов, например, через регуляцию уровня аденозина или синаптический прунинг, является активно развивающейся областью исследований.

3. **Функции сна:** Хотя предложено множество теорий, точные функции различных стадий сна (особенно REM-сна) все еще являются предметом интенсивных дебатов.

4. **Индивидуальные различия:** Необходимо более глубокое понимание генетических и эпигенетических основ индивидуальных различий в потребностях сна и хронотипе ("совы" и "жаворонки"), что может привести к персонализированной медицине сна.

5. **Терапевтические инновации:** Дальнейшие исследования орексиновой, аденозиновой и других систем открывают путь к созданию новых, более таргетных и безопасных препаратов для лечения расстройств сна и циркадных ритмов, минимизируя побочные эффекты существующих снотворных.

Заключение: физиология сна и бодрствования представляет собой одну из самых увлекательных и динамично развивающихся областей нейробиологии. Раскрытие ее тайн не только приближает нас к пониманию фундаментальных принципов работы мозга, но и имеет огромное практическое значение для улучшения здоровья и качества жизни человека в современном круглосуточном мире.

Список литературы:

1. Siegel JM. Sleep function: an evolutionary perspective. *Lancet Neurol.* 2009;8(11):1044-1054.
2. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* 2013;93(2):681-766.
3. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342(6156):373-377.
4. Walker MP. The role of sleep in cognition and emotion. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1156:168-197.
5. Kecklund G, Axelsson J. Health consequences of shift work and insufficient sleep. *BMJ.* 2016;355:i5210.
6. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res.* 2016;25(2):131-143.
7. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjorkum AA, Greene RW, McCarley RW. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science.* 1997;276(5316):1265-1268.
8. Czeisler CA, Gooley JJ. Sleep and circadian rhythms in humans. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2007;72:579-597.
9. Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron.* 1995;14(4):697-706.