



<https://www.krex-pek-phex.ru>

<https://dzen.ru/budimir>



<https://t.me/krexpekphex>

<https://vk.com/krexpekphex>

Сон и бодрствование

(Сводка из открытых источников по объективным данным характеристик сна и бодрствования)

Ритмы мозга, фиксируемые с помощью приборов для получения электроэнцефалограммы (ЭЭГ)

Ритмы мозговой активности в состоянии бодрствования и сна

Ритм	Частота (Гц)	Не сон	Стадии сна					Место фиксации	Характеристика
			REM	1	2	3	4		
Дельта-ритм (δ-ритм)	0,3–4 преобладает 2 Гц	+/–	+/–	+/–	+/–	+	+	По всей коре	Базовый ритм всего мозга, отчётлив в фазе глубокого сна, обеспечивает процессы восстановления организма, а также связь сознания и подсознания у человека
Пи-ритм (π-ритм)	3-4	+	+	+/–	–	–	–	Задние отделы мозга	Отличающиеся от основного затылочного ритма (α?) и не являющиеся его гармоникой
Фи-ритм (φ-ритм)	0,3–4	+	+/–	–	–	–	–	Задние отделы мозга	Возникает при закрытии глаз
Тета-ритм (θ-ритм)	4–8	–	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	Фронтальные зоны и гиппокамп	Медитативное состояние и самогипноз, на грани сна и реальности, яркие сновидения, связан с поисковым поведением, при эмоциональном напряжении усиливается, отвечает за качественное усвоение информации, полученной за день, лежит в основе самообучения
Альфа-ритм (α-ритм)	8–13	+	+	+/–	–	–	–	Зрительные отделы коры	Регистрируются при закрытых глазах, начало расслабления, порог между реальными событиями и грёзами, усвоение новой информации, выброс гормона радости
Каппа-ритм (κ-ритм)	8–12	+	+/–	+/–	+/–	–	–	Передне-височная кора	При подавлении альфа-ритма в других областях в процессе умственной деятельности
Мю-ритм (μ-ритм)	7–11	+	+/–	–	–	–	–	Область Роландовой борозды	Активируется во время умственной нагрузки и психического напряжения, блокируется тактильным и проприоцептивными раздражениями, любыми реальными и воображаемыми движениями

Ритм	Частота (Гц)	Не сон	Стадии сна					Место фиксации	Характеристика
			REM	1	2	3	4		
Тау-ритм (Т-ритм)	10 (8–13)	+	+/-	-	-	-	-	Височная кора	Блокируется звуковыми стимулами
Лямбда-ритм (λ-ритм)	12–14	+	+/-	-	-	-	-	Область затылка, височная кора	Активируется связью зрения с умственной активностью и вниманием при решении задачи поиска предмета или изображения, угасает при фиксации взгляда
Ро-ритм (ρ-ритм)	6–14	-	-	+	+	-	-	Затылочно- височная область	Аналогично позитивным затылочным острым компонентам сна (POSTS) ¹
Сигма-ритм (ς-ритм)	10–16	-	-	+/-	+	+	-	По всей коре	Аналогично «сонным веретёнам» ² . Блокируется в развитой фазе быстрого сна, имеют определённое отношение к памяти
Бета-ритм (β-ритм)	13–40	+	+	-	-	-	-	Область передних и центральных извилил, распростра-	Отвечают за высшие когнитивные процессы, помогают концентрации (фокусированию) внимания (с открытыми глазами наблюдение за происходящими событиями, сосредоточенность на решении каких-либо текущих проблем)
Бета-ритм 1 (β-ритм 1)	13–16	+	+	-	-	-	-	няется на задние	Слабая вовлеченность в окружающий мир, активизируется левое полушарие мозга
Бета-ритм 2 (β-ритм 2)	16–18	+	+/-	-	-	-	-	центральные и лобные	Подключается правое полушарие мозга, появляется осознание своего «Я», окружающих вещей
Бета-ритм 3 (β-ритм 3)	18–40	+	-	-	-	-	-	извилины	Сильное возбуждение, интерес к окружающему миру и всему, что происходит
Гамма-ритм (γ-ритм)	38–55 до 500 ³	+	-	-	-	-	-	Прецентрально- фронтальная, височная и теменная зоны коры	Активен только в фазе бодрствования при решении задач, которые требуют максимального сосредоточения внимания, способствует развитию творческого потенциала

¹ POSTS - описание см. ниже.

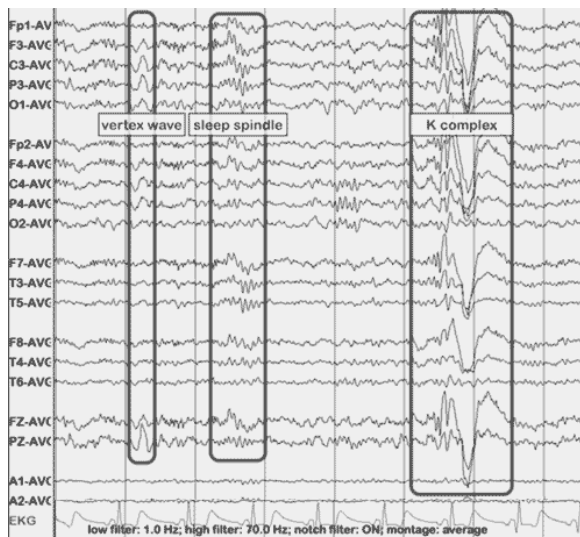
² «Сонные веретена» – описание см. ниже.

³ Верхний предел зависит от характеристик оборудования, на котором фиксируется ЭЭГ

Внезапно появляющиеся группы высокоамплитудных (300–400 мкВ) ритмических тета или дельта волн (3–5 Гц) в состоянии дремоты, генерализованные, симметричные, синхронные, длительностью 2–8 секунд. Это нормальный паттерн дремоты у детей в возрасте от 3 месяцев до 13 лет. В отдельных случаях на медленные волны могут накладываться бета колебания. Паттерн не имеет установленного

Figure 1 displays grand average MEG waveforms for 10 subjects, arranged in two columns of ten. The left column shows waveforms for subjects P2-P7 and TP10, while the right column shows waveforms for subjects TP6, C4, C2, C3, T7, FP2, F4, C4, P4, FP1, F3, F3, C3, C3, and P3. Each waveform represents the magnetic field change over time, with a scale bar indicating 150 fT. A pulse is marked at the bottom left.

Это острый потенциал, возникающий спонтанно во время сна или в ответ на сенсорный стимул во время сна или бодрствования. Может быть одиночным или повторяющимся. Амплитуда в целом редко превышает 250 мкВ. Вертексные волны типично возникают при засыпании, в 1 и 2 стадиях сна.

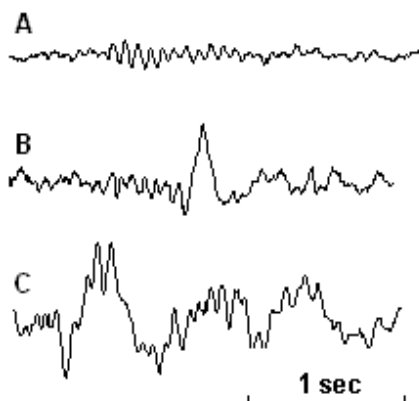


К-комплекс

Разряд длительностью 0,5 с и амплитудой более 100 мкВ, состоящий в основном из высокоамплитудной негативной медленной волны, за которой следует меньшая позитивная медленная волна. К-комплекс часто возникает в паре с сонными веретёнами. К-комплексы возникают во время 2 стадии медленного сна, спонтанно или в ответ на неожиданные сенсорные стимулы. Иногда за К-комплексом следует разряд альфа- или тэта-колебаний,

называют К-альфа.

Веретено сна



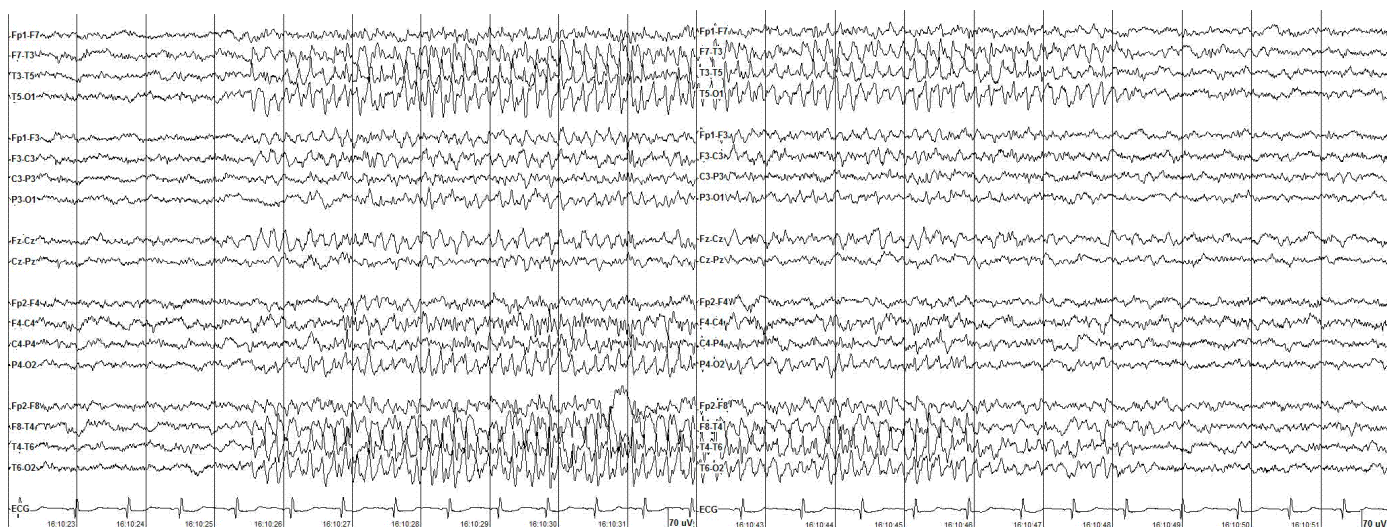
A – изолированное веретено

B – веретено с вертексной волной

C – веретено с К-комплексом

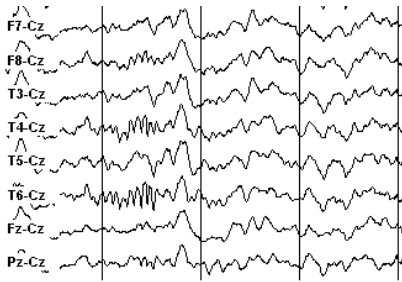
Вспышка волны частотой 11–15 Гц (как правило, 12–14 Гц), длительностью более 0,5 с (до 1,5 с) и амплитудой более 50 мкВ, обычно диффузная, но с большей амплитудой в центральных областях, возникающая во время сна. Являются результатом таламокортикального разряда.

Ритмические височные тета вспышки дремоты



Характерные вспышки волн 4–7 Гц с амплитудой до 100 мкВ, часто с наложением быстрой активности, возникающие в височных областях головы во время дремотного состояния. Не имеет клинического значения.

14- и 6-Гц позитивная вспышка



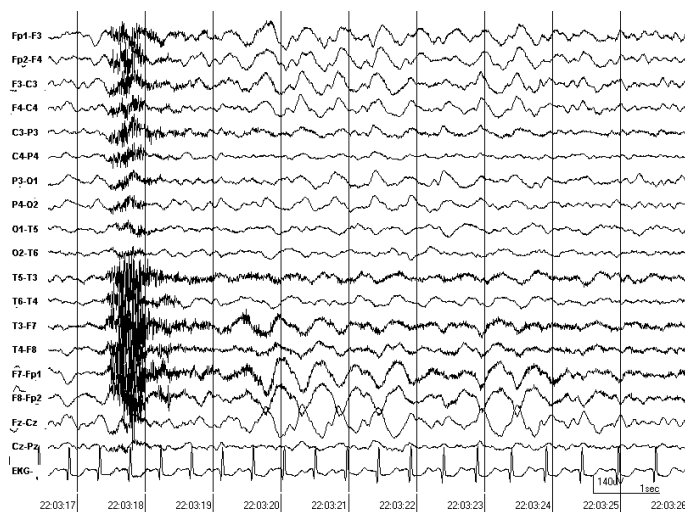
Вспышка во время сна аркообразных по форме волн частотой 13–17 Гц и/или 5–7 Гц (обычно 14 и/или 6 Гц), в основном в задневисочных и прилегающих областях с одной или двух сторон. Компоненты острых пиков вспышки являются позитивными по отношению к другим областям. Амплитуда варьирует, но обычно менее 75 мкВ.

6-Гц «фантомная» спайк-волна



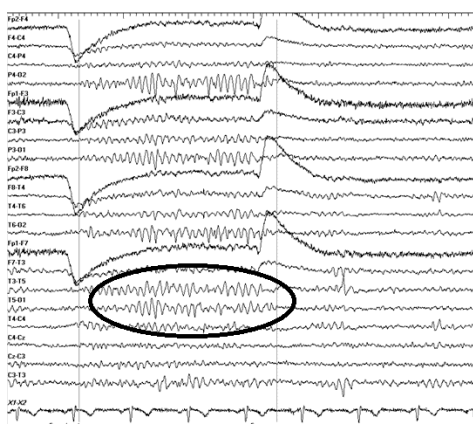
Комплексы спайк-медленная-волна частотой 4–7 Гц, в основном 6 Гц, возникающие короткими вспышками билатерально и синхронно, симметрично или асимметрично,

с амплитудным преобладанием в передних или задних областях головы. Амплитуда варьирует, но в целом меньше, чем у комплексов спайк-медленная-волна, которые повторяются с меньшей частотой. Не имеет большого клинического значения. Спайковый компонент, очень короткий (<30 мс) с амплитудой менее 50 мкВ. Длительность всей вспышки редко превышает 2 секунды. Чаше регистрируются при закрытых глазах, в состоянии дремоты, но исчезают во сне.



Лобная перемежающаяся ритмическая дельта активность (FIRDA)

Довольно регулярные, приблизительно синусоидальные или пилообразные (saw-tooth) волны, в основном регистрируемые как вспышки 1.5–2.5 Гц в лобных отделах одного или обоих полушарий. Появление FIRDA в результате гипервентиляции является нормальным феноменом.



Wicket спайки

Похожие на спайк одиночные негативные волны или серии таких волн, возникающие в височных отделах в состоянии дремоты, имеющие аркообразную форму или напоминающие мю-ритм, который является паттерном бодрствования. В основном наблюдаются у пожилых и не имеет большого клинического значения. Могут носить билатеральный характер, но независимо по полушариям.

Некоторые отклонения от состояний обычного сна или бодрствования

Синдром летаргического сна

Состояние летаргии наступает после сильных стрессов, истерических припадков, нервного истощения организма, при психических расстройствах.

Лёгкий вид летаргии

1. **Лёгкая степень.** Человек испытывает повышенную утомляемость, затруднения с пробуждением, но сохраняет способность к самостоятельному функционированию.
2. **Средняя степень.** Значительное увеличение продолжительности отдыха, трудности с выполнением повседневных задач, снижение активности и интереса к окружающему.
3. **Тяжёлая степень.** Практически постоянное нахождение в состоянии покоя или полусна, затруднённое восприятие и взаимодействие с окружающим миром, потребность в посторонней помощи.

Полная летаргия. Погружение в глубокий и длительный сон, мышечная гипотония, отсутствие реакции на внешние раздражители, бледность кожных покровов, снижение артериального давления, отсутствие отдельных рефлексов, затруднение пальпации пульса (сердце бьётся с частотой 2–3 удара в минуту), резкое снижение температуры, недостаточность физиологических функций, умственная отсталость, обезвоживание организма.

Некоторые люди, проспавшие по 10–20 лет, не старели за время сна.

Физиологические процессы во время летаргии замедляются. Соответственно, механизмы старения тоже останавливаются.

Сомнамбулизм (лунатизм, снохождение)

Сомнамбулизм – расстройство парасомнического спектра, при котором люди совершают какие-либо действия, находясь при этом в состоянии сна. Снохождение возникает обычно во время неполного пробуждения от глубокой фазы медленного сна (4 стадия сна) под влиянием внешних раздражителей (свет луны, настольной лампы и др.), и провоцирует на действия, свойственные бодрствующему человеку. Зачастую это простые и безопасные действия: подъём в постели, хождение, уборка, но могут быть и довольно опасными: приготовление пищи, вождение, жестокое поведение, хватание за воображаемые предметы.

У сомнамбул отсутствуют воспоминания об инциденте либо их крайне мало, и они нечётки. У этого существуют две возможных причины:

1. процесс запоминания во время эпизода сомнамбулизма отключён,
2. нарушается процесс извлечения событий из памяти.

Приступ снохождения может длиться от 3 секунд до 30 минут, в редких случаях — несколько часов. Глаза при этом могут быть открыты, однако их выражение тускло и остекленело.

Предполагается, что явления сомнамбулизма вызываются уменьшением тормозного воздействия нейронов голубого ядра на функции двигательной коры.

Сноговорение

Состояние во время сна, выражающееся в произнесении различных звуков, криков, фраз. Это может повторяться в течение ночи неоднократно, но редко приводит к пробуждению. Речь во время сноговорения обычно короткая и фрагментарная, но в ряде случаев возможно произношение бессвязных фраз с эмоциональной окраской.

Сноговорение может быть спонтанным или индуцированным обращением к спящему других людей. Эпизоды сноговорения могут возникать в период всех стадий сна, но преимущественно в фазе быстрого сна.

Сонный паралич (катаплексия засыпания и пробуждения)

Сонный паралич характеризуется эпизодами кратковременной потери мышечного тонуса в момент перехода от REM-сна к бодрствованию при сохранённом сознании, проявляется невозможностью произвольных движений и речи в течение нескольких секунд, реже минут, может сопровождаться галлюцинациями, чувством страха, нехваткой воздуха и выраженной сонливостью днём. Возникновение сонного паралича может быть связано с нерегулярным сном, либо с постоянным стрессом. Обездвиженность сразу же исчезает после того, как удаётся произвести какое-либо движение⁴.

Сонный паралич – это состояние обратное сомнамбулизму, когда паралич мышц не наступает во сне.

⁴ В параличе произвести движение? На то он и паралич, что это сделать невозможно. Специалисты по всякой нечисти советуют не паниковать, а просто от души матюкнуться с соответствующей эмоцией. Проверено – работает.

Коматозные состояния (ритмы фиксируются в лобных областях коры)

Ритм	Частота (Гц)	Стадии комы					Характеристика
		1 ⁵	2 ⁶	3 ⁷	4	5 ⁸	
Дельта-ритм (δ-ритм)	0,5–4	+/-	+	+	+/-	-	Базовый ритм всего мозга, наиболее отчётлив на 2 стадии, при отсутствии или слабом проявлении θ- и α-ритмов. На 3 и 4 стадиях обнаруживается на частотах 0,5–1,0 Гц. На 4 стадии комы присматривается на пределе чувствительности приборов. Причиной δ-комы может являться выраженная диффузная энцефалопатия с корковой дисфункцией
Тета-ритм (θ-ритм)	4–8	+	+/-	-	-	-	На 2 стадии появляется при воздействии интенсивного звука или вспышек света. Имеет амплитуду ниже, чем фоновая активность. Обычно θ-кома вызвана выраженной диффузной энцефалопатией. Прогноз зависит от основного процесса, потенциально обратим
Альфа-ритм (α-ритм)	8–13	+	+/-	-	-	-	На 2 стадии появляется при воздействии интенсивного звука или вспышек света. Имеет амплитуду ниже, чем фоновая активность. α-Кома может быть вызвана очаговым поражением на понтomesэнцефальном уровне, вызывающим нарушение сознания без поражения механизмов генерации основных ЭЭГ-ритмов, в некоторых случаях с сохранной реакцией на фотостимуляцию. Имеет неблагоприятный прогноз, за исключением случаев лекарственной интоксикации
Бета-ритм (β-ритм)	13–40	+/-	+/-	-	-	-	β-Кома чаще всего вызваны интоксикацией и поэтому обычно имеет обратимый характер
Сигма-ритм (ζ-ритм)	10–16	+/-	+/-	-	-	-	«Веретённая кома» чаще всего наблюдается при поражении ствола на понтomesэнцефальном уровне (в верхних отделах), которое вызывает нарушение сознания, но не механизмы генерации сна. Прогноз относительно благоприятный

⁵ Сопор

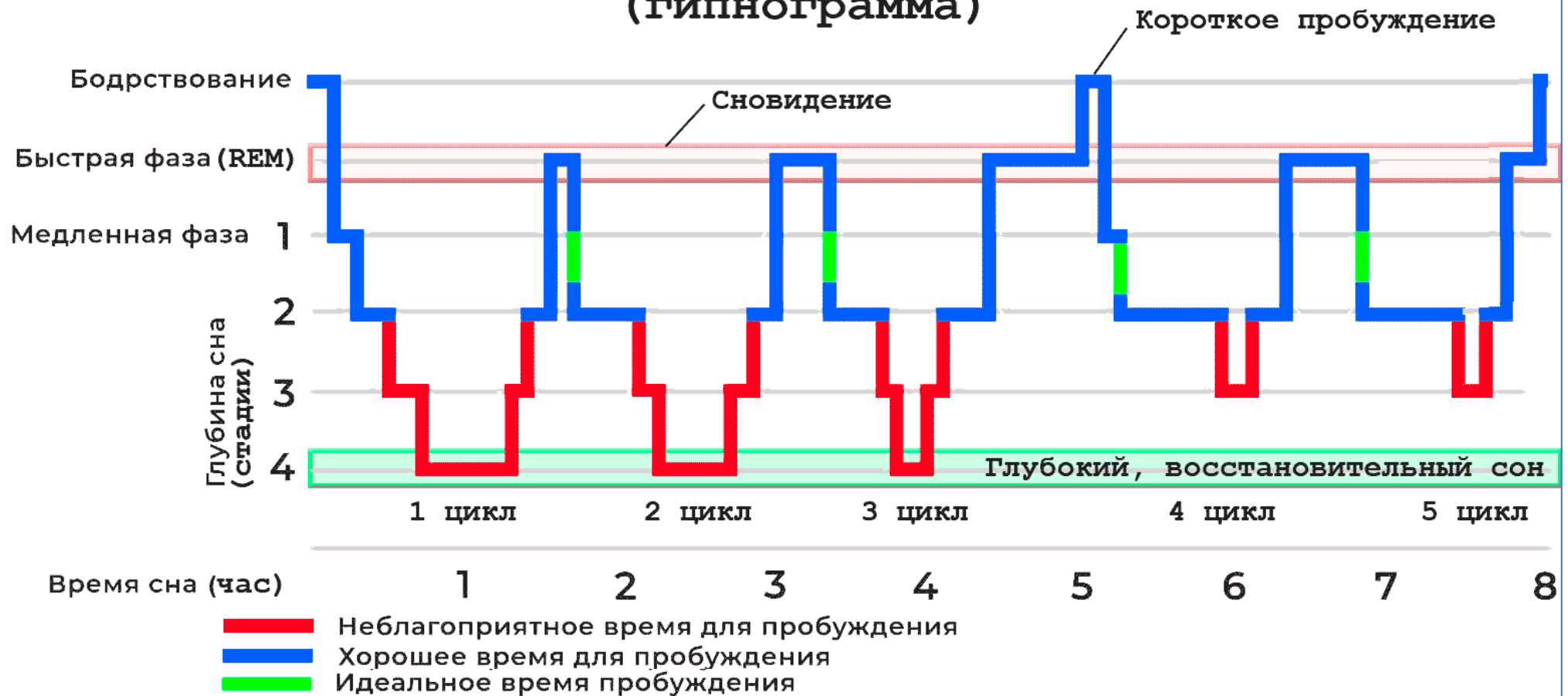
⁶ Реактивная кома

⁷ Ареактивная кома

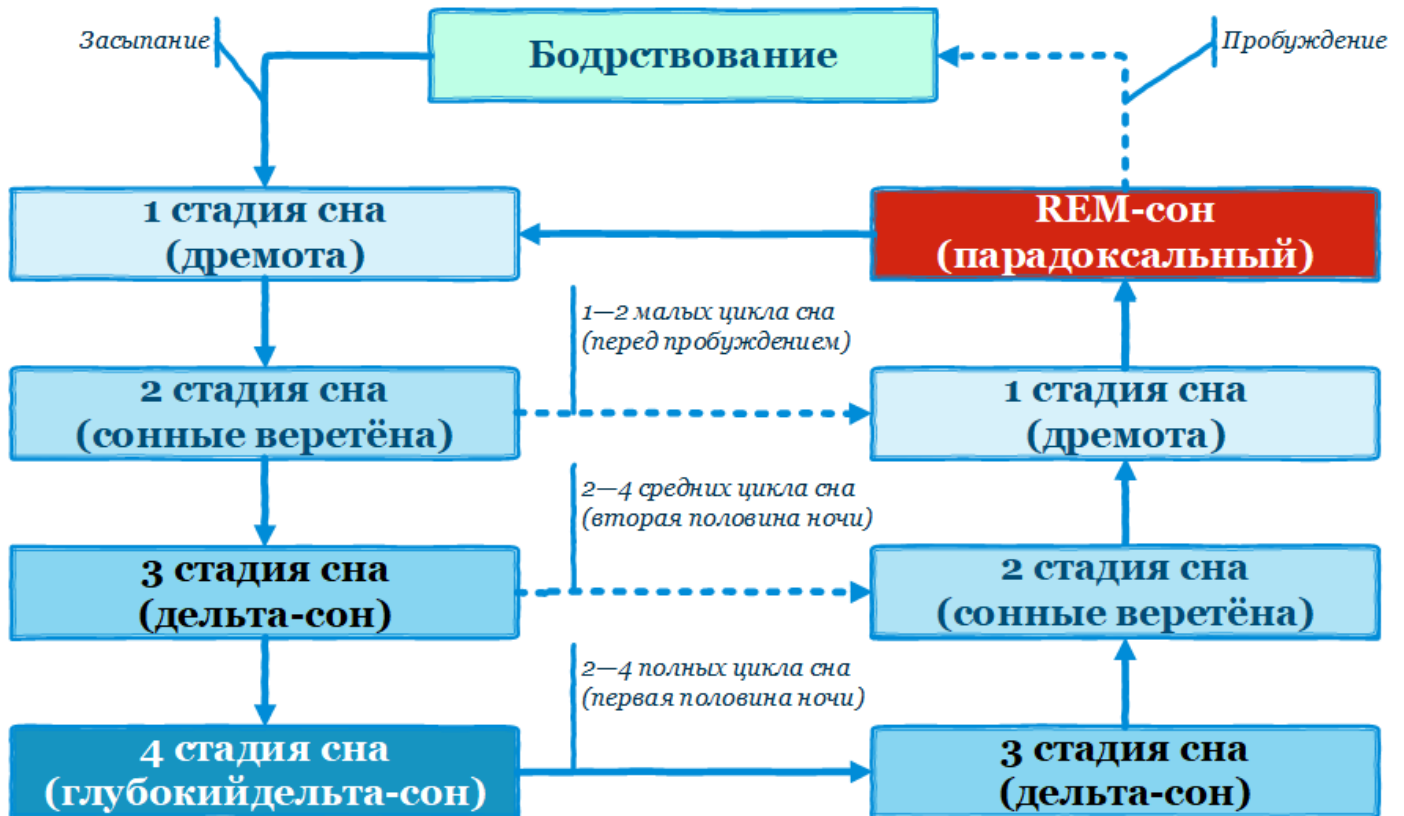
⁸ Терминальная стадия комы = клиническая смерть мозга.

ФАЗЫ СНА

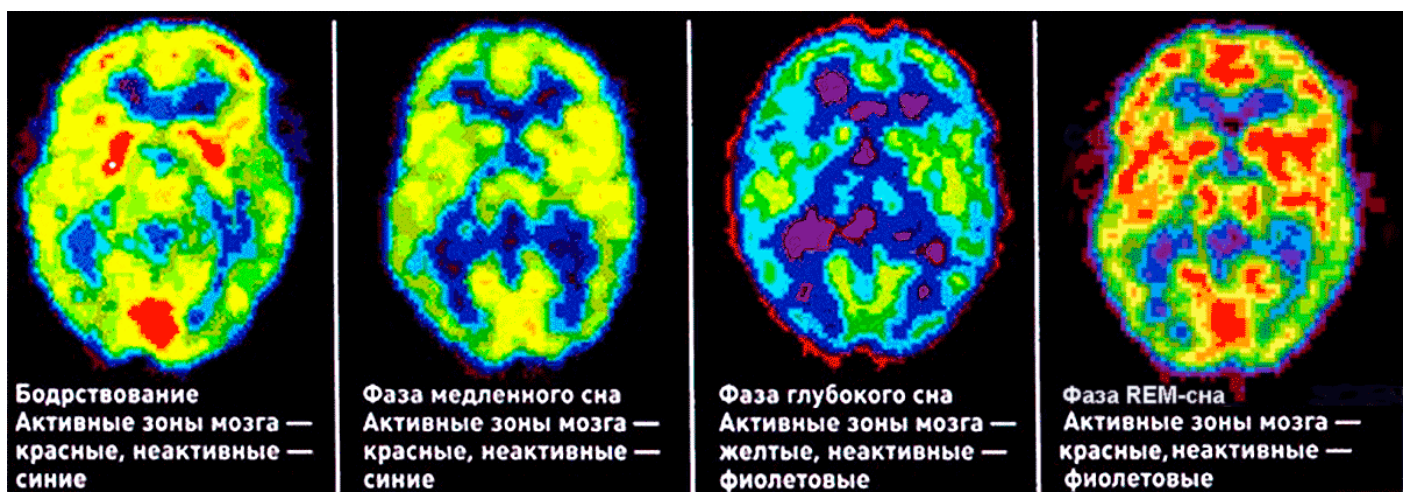
(гипнограмма)



Схематическая иллюстрация нормальных циклов сна



Различие активности мозга на разных фазах цикла «сон-бодрствование» (по данным фМРТ из открытых источников)



Краткое описание стадий сна

1 стадия (дремота)

Первая стадия является переходной от состояния бодрствования ко сну. При этом на ЭЭГ уменьшается основной ритм бодрствования (альфа-ритм) и появляются низкоамплитудные медленные тета— и дельта-волны. Длительность первой стадии обычно не больше 10–15 мин. В конце этой стадии могут появляться короткие вспышки «сонных веретён», хорошо видимые на фоне медленноволновой активности. Однако пока веретена сна не достигнут длительности 0,5 с, этот период считается первой стадией сна. В поведении эта стадия соответствует периоду дремоты с полусонными мечтаниями и сноподобными галлюцинациями. В эту стадию могут интуитивно появляться идеи, способствующие успешному решению той или иной проблемы.

Процессы и ощущения:

- мышцы расслабляются;
- дыхание и сердцебиение замедляются;
- температура тела незначительно снижается;
- возможны незначительные медленные движения глаз первые несколько минут, кратковременные произвольные подёргивания в мышцах и ощущение падения;
- мозговая активность замедляется.

2 стадия (сонные веретёна)

Вторая стадия занимает достаточно много времени. Движения глаз не происходит, и сновидения очень редки. Наиболее яркой её чертой является наличие в ЭЭГ «сонных веретён». Это веретенообразная ритмическая активность с частотой колебания 12-18 Гц. Длительность этих «веретён», хорошо выделяющихся из фоновой высокоамплитудной ЭЭГ со смешанной частотой колебаний, составляет 0,5 с и более. С появлением «сонных веретён» происходит отключение сознания; в паузы между веретёнами человека легко разбудить – сохраняется реакция на обращение по имени или на плач ребёнка.

Процессы и ощущения:

- дыхание замедляется;
- количество ударов сердца в минуту уменьшается;
- в активности мозга чередуются периоды более высокой и низкой интенсивности.

3 стадия (дельта)

Третья стадия характеризуется всеми чертами второй стадии, в том числе наличием «сонных веретён», к которым добавляются медленные высокоамплитудные дельта-колебания с частотой 2 Гц и меньше, занимающих от 20 до 50% эпохи записи. Отмечается приток крови к мышцам, активная выработка гормона роста. На этой стадии сновидения более распространены, чем на других стадиях медленного сна, хотя и не так распространены, как при быстром (REM) сне.

4 стадия (глубокий дельта-сон)

Четвёртая стадия характеризуется преобладанием в ЭЭГ медленных дельта-колебаний с частотой 2 Гц и менее, занимающих более 50% эпохи записи ночного сна.

Наблюдается полное отключение сознания, отсутствует даже чувствительность к запахам. Человека сложно разбудить. Он просыпается «разбитым», не помнит снов и плохо ориентируется в обстановке.

Вместе эти две стадии⁹, которые называются дельта-стадиями, продолжаются чуть больше 26% времени от всего ночного сна. Они составляют основу медленного сна (дельта-сна). Дельта-сон преобладает в первую половину ночи. На этих стадиях сновидения более распространены, чем на 1 и 2 стадиях медленного сна, хотя и не так распространены, как при быстром (REM) сне. Содержание сновидений дельта-сна, как правило, бессвязное, менее яркое и менее запоминающееся, чем те, которые происходят во время REM-сна. Именно в это время возникают около 80% сновидений, и именно на этих стадиях возможны приступы лунатизма и ночные кошмары, однако человек почти ничего из этого не помнит.

Процессы и ощущения во время дельта-сна:

- артериальное давление падает на 10–30%;
- частота дыхания замедляется;
- происходит восстановление мышц и других тканей;
- усиливается мышечный кровоток;
- синтезируется гормон роста;
- происходит очищение мозга от токсинов.

На протяжении всех четырёх стадий медленного сна тонус скелетной мускулатуры прогрессивно падает, при этом человек способен длительно сохранять определённую позу тела. Однако тонус мышц, закрывающих веки, а также кольцевых мускулов, запирающих мочевой пузырь и прямую кишку, в этот период повышен. По мере погружения в сон замедляется работа сердца, уменьшается объем циркулирующей крови, частота дыхания становится реже при избыточном кровенаполнении лёгочных сосудов. В целом, в фазу медленного сна ритмы сердца и дыхания становятся более равномерными. В этот период сужаются зрачки, розовеет кожа, усиливается потоотделение, снижаются слюноотделение, уменьшаются секреторная и двигательная активность пищеварительного тракта, падает интенсивность мочеобразования. Температура тела по мере углубления медленного сна снижается, в среднем на 0,5°. В итоге за весь период ночного сна температура тела у женщин падает до 35,6°C, а у мужчин – до 34,9°C; при пробуждении она восстанавливается. Однако, несмотря на снижение уровня обмена веществ во время медленного сна активизируются процессы восстановления работоспособности всех клеток организма, интенсивно идёт их размножение, происходит замена белков. В течение всей ночи у человека активизируется рост волос и ногтей. Всё это связано с тем, что в это время возрастает секреция гормона роста, стимулирующего тканевой обмен.

⁹ В 2007 году 3 и 4 стадии медленного сна были объединены в одну 3-ю стадию для всего глубокого сна.

REM-сон (парадоксальный)

Пятая стадия сна характеризуется наличием на ЭЭГ быстрых колебаний электрической активности, близких по значению к бета-волнам, и напоминает¹⁰ состояние бодрствования. Вместе с тем (и это парадоксально!) в эту стадию человек находится в полной неподвижности вследствие резкого падения мышечного тонуса (при наличии мышечных подергиваний в отдельных группах мышц). Однако глазные яблоки под сомкнутыми веками периодически (5–50 раз) совершают быстрые движения (БДГ) с частотой 60–70 Гц. По структуре БДГ отличаются от движений глаз, которые характерны для рассматривания объектов в состоянии бодрствования. У здорового человека наличие БДГ по времени совпадает со сновидениями, а интенсивность БДГ пропорциональна яркости и эмоциональности сновидений. Если разбудить спящего во время быстрого сна (при этом порог пробуждения колеблется от высокого до низкого), то приблизительно в 90% случаев можно услышать рассказ о ярком сновидении, причём точность деталей будет существенно выше, чем при пробуждении из медленного сна. Вместе с тем у слепых от рождения людей, которым снятся только звуки и ощущения, БДГ во время этой стадии отсутствуют.

Процессы и ощущения во время REM-сна:

- дыхание учащается, становится неравномерным;
- сердце начинает биться чаще;
- механизм терморегуляции организма отключается;
- кровь сильнее приливает к мозгу;
- происходит временный паралич мышц;
- наличие ярких сновидений;
- мозг разгребает залежи информации, накопленной за текущий день или за последний месяц, а иногда и за всю жизнь, и перелопачивает эту информацию;
- происходит перезапись кратковременной памяти (из гиппокампа), выполняются всякие долговременные модификации синапсов.

Помимо указанных признаков, в эту стадию наблюдается «вегетативная буря» – усиление секреции гормонов коры надпочечников, в том числе глюкокортикоидов (как в период бодрствования при наличии стресса), усиление мозгового кровотока, изменения частоты сердечных сокращений (от тахикардии к брадикардии), различные формы аритмий, эпизодические подъёмы и падения кровяного давления, изменения паттерна дыхания (появление серий частых вдохов-выдохов с последующей паузой, вплоть до длительной остановки дыхания). В то же время секреторная и моторная активность пищеварительного тракта практически отсутствует. Для стадии быстрого сна очень характерно наличие эрекции полового члена и клитора. Эта реакция наблюдается с момента рождения.

Исследования электрической активности нейронов мозга во время сна показали, что в целом не происходит уменьшения средней частоты активности нейронов по сравнению с состоянием спокойного бодрствования. В быстром же сне спонтанная

¹⁰ Бодрствование и быстрый сон обеспечиваются разными областями мозга.

активность нейронов может быть даже выше, чем при напряженном бодрствовании! Во время сна обменные процессы в коре больших полушарий не падают (фаза медленного сна), как можно было бы ожидать, а, наоборот, возрастают (в фазу быстрого сна). В результате этого мозг спящего человека потребляет примерно на 10% больше кислорода, чем мозг бодрствующего человека. Таким образом, можно утверждать, что мозг активен во время сна, хотя эта активность качественно иная, чем при бодрствовании, и в разных стадиях сна имеет свою специфику.

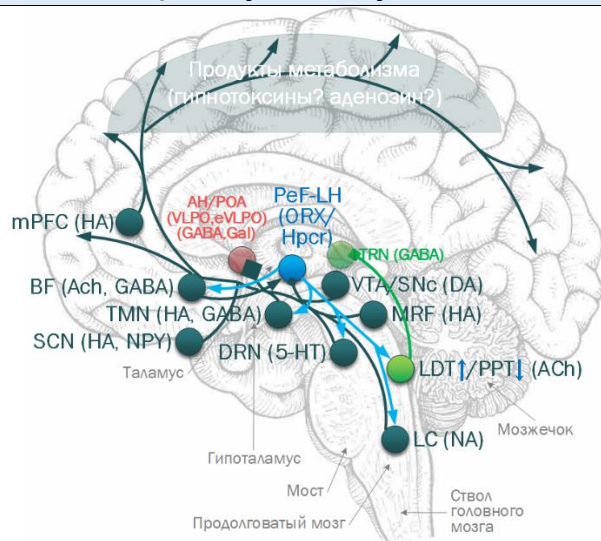
Одновременно с этими процессами кора больших полушарий во время всех стадий сна, как правило, прекращает контакт с окружающей средой за счёт «выключения» основных сенсорных систем, связывающих организм с внешним миром. Пороги всех видов чувствительности (зрение, слух, вкус, обоняние и осязание) во сне возрастают. По величине порога можно судить о глубине сна. Во время первых четырёх стадий пороги восприятия увеличиваются на 30–40%, в то время как в фазу быстрого сна — на 400%. Рефлекторная функция во время сна резко ослаблена. Условные рефлексы заторможены, безусловные значительно понижены.

Некоторые виды корковой деятельности и реакции на определённые раздражители могут сохраняться во время нормального периодического сна. Например, спящая мать слышит звуки движений больного ребёнка. Такое явление получило название частичного бодрствования, что И. П. Павлов объяснял наличием «сторожевых» пунктов в коре больших полушарий.

Кроме быстрого и медленного сна, ночной отдых также включает в себя эпизоды микропробуждений. Их общая продолжительность у здоровых людей не превышает 10–20 минут за ночь. Обычно эти эпизоды не сохраняются в памяти, и человеку кажется, что он спал, не просыпаясь, всю ночь.

*Центры головного мозга, связанные с ритмами сна и бодрствования
(нейронная сеть «сон – бодрствование»)¹¹*

Центры бодрствования (активирующие центры) – нейронная подсеть бодрствования



LC — *locus coeruleus* (голубое пятно)

LDT/PPT — *laterodorsal/pedunculopontin tegmentum* (заднелатеральное и педункулопонтинное ядра покрышки)

DRN – *dorsal raphe nuclei* (дорзальные ядра шва)

MRF – *medial reticular formation* (ретикулярная формация ствола мозга)

VTA/SNc – *ventral tegmentum area / substantia nigra pars compacta* (вентральная покрышка и компактная часть черного вещества)

Ромбовидный мозг

Голубое пятно (LC – норадреналин)

Норадренергические нейроны отвечают за физиологическую реакцию на напряжение и тревогу (реагирует на эмоции), тормозят центры сна, переключают цикл от сна к бодрствованию

Латеродорсальное и педункулопонтинное тегментальные ядра (LDT/PPT - ацетилхолин) влияют на сон, бодрствование, двигательные функции, обучение и вознаграждение. LDT/PPT тормозит тормозной центр таламуса TRN, тем самым открывая путь сенсорным сигналам к коре мозга.

Дорсальное ядро шва (DRN - серотонин) участвует в функциях: сон, регуляция температуры, реакция на стресс и тревожное поведение. Получает сигналы от ганглиозных клеток сетчатки, миндалевидного тела, гиппокампа, прилежащего ядра и префронтальной, островковой и поясной коры. Ингибируется входами тонической ГАМК из нескольких областей мозга, а также от интернейронов в этом же ядре.

Средний мозг

Ретикулярная формация ствола мозга (MRF – глутамат), регулирует переходы от сна к бодрствованию (оценивает сенсорное давление)

Черное вещество (SNc – дофамин) осуществляют функции: движения глаз, она регулирует и координирует мелкие и точные движения, в частности пальцев; координирует процессы жевания и глотания. Имеются данные о роли чёрной субстанции в регуляции многих вегетативных функций: дыхания, сердечной деятельности, тонуса кровеносных сосудов

- *Pars compacta* (компактная часть) чёрной субстанции обеспечивает синтез дофамина, который поставляется другим структурам мозга посредством дофаминергических нейронов
- *Pars reticulata* (сетчатая часть) чёрной субстанции с помощью ГАМКергических нейронов передаёт обработанные сигналы базальных ганглиев в таламус и четверохолмие, и ингибирует дофаминергическую активность в *Pars compacta*

¹¹ Модель нейросети основана на результатах изучения крыс и кошек (обнаружилось только частичное совпадение). Приматы не изучались!

<p>vPAG — <i>ventral periaqueductal gray</i> (передняя область центрального серого вещества)</p> <p>PeF-LH — <i>perifornical area and lateral hypothalamus</i> (перифорническая область и латеральный гипоталамус)</p> <p>TMN — <i>tuberomammillary nuclei</i> (туберомамиллярное ядро гипоталамуса)</p> <p>BF — <i>basal forebrain</i> (базальный передний мозг)</p> <p>mPFC — <i>medial prefrontal cortex</i> (медиальная префронтальная кора)</p> <p>SCN — <i>suprachiasmatic nucleus</i> (супрахиазмальное ядро)</p> <p>АН/РОВА (VLPO, eVLPO) – <i>anterior hypothalamus /preoptic area (ventrolateral preoptic area, extended VLPO)</i> (переднегипоталамическая / преоптическая область (вентролатеральная преоптическая область, периферийная VLPO)) – заторможена! Низкочастотные ритмы подавляются, усиливается мощность ритмов в-диапазона (15–30 Гц) и синхронизация высокочастотных ритмов γ-диапазона (30–60 Гц).</p> <p>В коре головного мозга накапливаются продукты метаболизма – гипнотоксины. Одним из них может быть аденозин (предположительно).</p>	<p>Вентральная тегментальная область (покрышка - VTA – дофамин) имеет эфферентные и афферентные связи с дорсальным ядром шва (DRN), латеродорсальным и педункулопонтинным тегментальными ядрами (LDT / PPT), голубым пятном (LC), латеральным и задним гипоталамусом (PeF-LH), базальными отделами переднего мозга (BF) и таламусом. Регулирует поведенческое возбуждение вместе с временем бодрствования, а также периоды медленного и быстрого сна.</p> <p>Центральное серое околосредовое вещество (vPAG – дофамин)</p> <ul style="list-style-type: none"> соединяет сенсорные потоки и реакции, связанные с управлением общим уровнем бодрствования или с регуляцией болевой чувствительности (оказывать анальгетическое действие), а также с защитным, половым и родительским поведением важнейший центр сна – генерирующий сонное состояние через серотониновые ядра шва (блокирует сенсорные входы в таламус) <p>Промежуточный мозг</p> <p>Задние ядра гипоталамуса (гистамин)</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Супрахиазмальное ядро</i> поддерживает сезонные и суточные ритмы, синхронизирует внутренние ритмы с информацией от окружающей среды (воздействием света на сетчатку) и мелатонином, вырабатываемым эпифизом <i>Туберомамиллярное ядро (TMN)</i> поддерживает бдительность <p>Перифорническая область и латеральный гипоталамус (PeF-LH – орексин/гипокретин) место конвергенции волокон, связанных с вознаграждением, из множества других участков мозга. Основная функция орексинов/гипокретинов – поддержание состояния бодрствования.</p> <p>Неспецифические ядра таламуса (ГАМК)</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Диффузно-проекционные ядра</i> – регуляция общего уровня корковой и подкорковой возбудимости, уровня сознания, уровня активности и возбуждения ЦНС, концентрации внимания, и смены состояний сна и бодрствования <i>Ауторегуляторное ретикулярное ядро (TRN)</i> постоянно мониторит и контролирует уровень активности других таламических ядер. Содержат ингибирующие ГАМКергические нейроны (снотворные) <p>Передний мозг</p> <p>Хвостатое ядро во взаимодействии с лобной корой играет определённую роль в циклах сна</p>
---	---

Базальный передний мозг (BF – ацетилхолин, ГАМК)

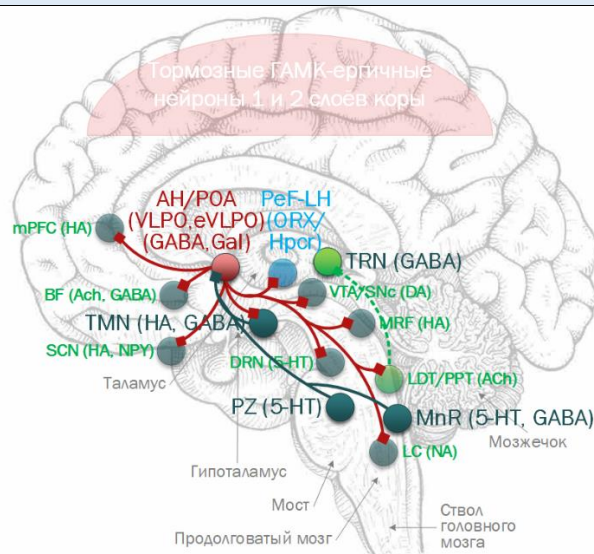
Ацетилхолин – поддержание бодрствующего состояния, нужен для систем концентрации внимания, памяти и когнитивных функций, для регуляции движений, для правильной архитектоники и смены фаз сна: его выделение во время сна вызывает REM-сон.

Супрахиазмальное ядро (SCN – глутамат, нейропептид тирозин (neuropeptide Y – NPY))

отвечает за генерацию циркадных ритмов, играет роль «биологических часов», управляет выделением мелатонина в эпифизе. Регуляция суточных ритмов обеспечивается по механизму отрицательной обратной связи чередованием подъёмов и спадов продукции белков mPER1 и mPER2 (антагонисты) с фазой, равной приблизительно 24 ч. Этот цикл подстраивается под ритм освещённости, поступлением информации от сетчатки в супрахиазмальное ядро.

Медиальная префронтальная кора (mPFC – глутамат) вовлечена в планирование сложного когнитивного поведения, проявления личности, принятия решений и регулирование социальным поведением. Основным назначением этой области мозга считается согласование мыслей и действий в соответствии с внутренними целями

Центры медленного сна (1–4 стадии сна, дельта-, тета-, альфа-, каппа- и сигма-ритмы) – нейронная подсеть медленного сна



Передние отделы гипоталамуса (AH/POA – ГАМК (гамма-аминомасляная кислота), галанин (Gal))

- *Срединное преоптическое ядро (MPO)* порождает жажду
- *Медиальное преоптическое ядро (с половым диморфизмом)* контролирует совокупление у самцов
- *Вентролатеральное преоптическое ядро (VLPO)* способствует сну и опосредует начало быстрого сна. Подавляет центры бодрствования в том числе перифорникальную область гипоталамуса (PeF)
- *Преоптическое перивентрикулярное ядро* регулирует деятельность сердца и водно-солевой обмен, имеет отношение к процессам размножения

Неспецифические ядра таламуса (ГАМК)

- *Диффузно-проекционные ядра* – регуляция общего уровня корковой и подкорковой возбудимости, уровня сознания, уровня активности и возбуждения ЦНС, концентрации внимания, и смены состояний сна и бодрствования
- *Ауторегуляторное ретикулярное ядро (TRN)* постоянно мониторит и контролирует уровень активности других таламических ядер. Содержат ингибирующие ГАМКергические нейроны (снотворные)

АН/РОА (VLPO, eVLPO) –
 переднегипоталамическая / преоптическая
 область (вентролатеральная преоптическая
 область, периферийная VLPO) – **активна!**
MnR — *median raphe nucleus* (срединное
 ядро шва)
PZ — *parafacial zone* (тормозной центр
 Моруцци)
TRN — ретикулярное ядро
TMN — туберомамиллярное ядро
 гипоталамуса

**Заторможены следующие ядра и
 области бодрствования:** LC, LPT/PPT,
 DRN, MRF, VTA/SNc, SCN, ReF-LH, BF, mPFC.

Срединное ядро шва (MnR – ГАМК, серотонин)

- Модулирует тета-ритм сна (серотонинергические нейроны)
- ГАМКергические нейроны, активируются с высокой частотой во время быстрого сна

Тормозной центр Моруцци (средняя часть варолиева моста) (PZ – серотонин)

Формирование медленного сна. Серотонинергические нейроны поддерживают дельта-ритм

ГАМК-ергические нейроны 1 и 2 слоя коры головного мозга тормозят кортикальную активность

Туберомамиллярное ядро гипоталамуса (TMN – ГАМК, глутамат) поддерживает бдительность, организует обратную тормозную связь с АН/РОА (VLPO, eVLPO)

LPT/PPT заторможена, тем самым растормаживается (активизируется) ауторегуляторное ретикулярное ядро (TRN), которое ГАМК-эргичными нейронами блокирует поступление сенсорной информации в кору головного мозга

Центры быстрого сна (REM-стадия сна) – нейронная подсеть быстрого сна

Центр REM-сна – дорзальная покрывка моста (глутамат и ГАМК)

Периферийная вентролатеральная преоптическая область (eVLPO – ГАМК)

тормозит ГАМК-ергические **REM_off** клетки, расположенные в вентролатеральной части околосредоводного серого вещества (vIPAG) и латеральной части покрывки моста (LPT). Снимается торможение трех популяций **REM_on** нейронов в дорзалапериальном понтинном квадранте (PC/PB и SLD)

Вентролатеральное околосредоводное серое вещество и латеральная часть покрывки моста (vIPAG/LPT – ГАМК)

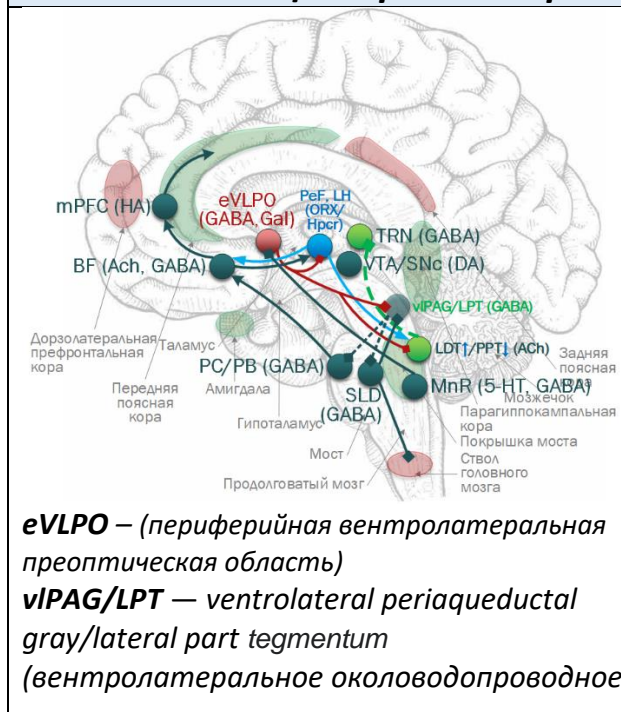
активны на фазах бодрствования и медленного сна и подавляют активность PC/PB и SLD. На стадии REM-сна vIPAG/LPT тормозятся воздействием eVLPO, тем самым снимается тормозное воздействие на PC/PB и SLD.

Прекоэрзулевое / парабрахияльное ядра моста (PC/PB – ГАМК)

пассивны на фазах бодрствования и медленного сна, так как находятся под тормозящим воздействием от vIPAG/LPT. На стадии REM-сна PC/PB снимаются с тормоза и своими ГАМК-эргическими нейронами воздействуют на область медиальной перегородки (MS) и на базальные ядра переднего мозга (BF), вызывая гиппокампальный θ -ритм и десинхронизацию неокортекса.

Базальный передний мозг (BF – ацетилхолин, ГАМК)

Ацетилхолин – поддержание бодрствующего состояния, нужен для систем концентрации



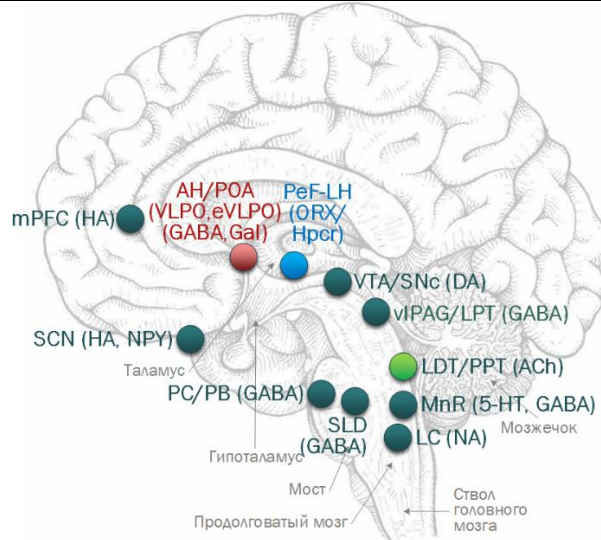
<p>серое вещество и латеральная часть покрышки моста) PC/PB – <i>precoeruleus / parabrachialis tegmentum nucleus</i> (прекоэрзулевое / парабрахиальное ядро моста) SLD – <i>sublaterodorsal nucleus</i> (сублатеродорзальное ядро)</p> <p>На стадии REM-сна Возбуждаются: покрышка моста, миндалина (эмоции), паракимпокампальная кора и передняя поясная кора (иллюзии сна) Тормозятся: дорзолатеральная префронтальная кора (воля), задняя поясная кора и мотонейроны спинного мозга (возможность двигаться)</p>	<p>внимания, памяти и когнитивных функций, для регуляции движений, для правильной архитектуры и смены фаз сна: его выделение во время сна вызывает REM-сон путём воздействия на гипоталамус, миндалу и кору головного мозга.</p> <p>Медиальная префронтальная кора (mPFC – глутамат) вовлечена в планирование сложного когнитивного поведения, проявления личности, принятия решений и регулирование социальным поведением. Основным назначением этой области мозга считается согласование мыслей и действий в соответствии с внутренними целями. Под воздействием от BF включается в работу вместе с передней поясной корой в фазе REM-сна</p> <p>Сублатеродорзальное ядро (SLD – ГАМК) становится активным после снятия торможения от vlPAG/LPT во время быстрого сна и тормозит мотонейроны спинного мозга, обеспечивая атонию мышц опорно-двигательного аппарата и мышц лица</p> <p>Вспомогательные центры</p> <p>Ретикулярная формация среднего мозга – центры быстрых движений глаз (MRF – глутамат), регулирует переходы от сна к бодрствованию (оценивает сенсорное давление). Во время быстрого сна под воздействием mPFC в MRF растормаживаются глутаматергичные нейроны ядер, обеспечивающих быстрое движение глаз под закрытыми веками.</p> <p>Голубое пятно (LC – норадреналин)¹² Норадренергические нейроны отвечают за физиологическую реакцию на напряжение и тревогу (реагирует на эмоции), тормозят центры сна, переключают цикл от сна к бодрствованию.</p> <p>Латеродорсальное и педункулопонтинное тегментальные ядра (LDT/PPT – ацетилхолин) влияют на сон, бодрствование, двигательные функции, обучение и вознаграждение. Совместное воздействие орексина из PeF-LH и ГАМК из eVLPO на LDT/PPT во время фазы быстрого сна полностью снимают блокировку с TRN, тем самым максимально ограждая кору больших полушарий от сенсорных воздействий внешнего мира.</p> <p>Вестибулярные ядра продолговатого мозга¹³ регулируют двигательные акты в соответствии с вестибулярными влияниями, изменяя возбудимость мотонейронов спинного мозга и нейронов двигательной зоны коры больших полушарий</p> <p>Верхнее двухолмие среднего мозга¹⁴ обеспечивает первичный анализ зрительной информации, формирует зрительные ориентировочные рефлексы</p>
---	--

¹² В некоторых публикациях указывается на роль норадренергических нейронов в REM-сне, в других говорится, что ни один квант норадреналина не выделяется в период быстрого сна. *Но чтобы проснуться, наверное, нужен норадреналин.*

¹³ Включены в состав вспомогательных центров REM-сна, поскольку встретилось указание на них в одной из статей, посвящённой регуляции фаз сна.

¹⁴ Включено в состав вспомогательных центров REM-сна, поскольку встретилось указание на него в одной из статей, посвящённой регуляции фаз сна.

Центры, регулирующие цикл сна, – нейронная подсеть переключения фаз сна



Центры переключения фаз цикла «сон – бодрствование»

Голубое пятно (LC – норадреналин) – пробуждение

Перифорническая область и латеральный гипоталамус (PeF-LH – орексин/гипокретин) – поддержание бодрствования

Супрахиазмальное ядро (SCN – глутамат, нейропептид тирозин) – ведёт суточный ритм организма, накапливает потребность во сне и определяет готовность к пробуждению

Медиальная префронтальная кора (mPFC – глутамат) – решение закрыть глаза для запуска альфа-ритма (засыпания)

Передние отделы гипоталамуса (AH/POA, VLPO – ГАМК, галанин) – поддержание сна (тормозит PeF-LH)

Вентролатеральное околотоводопроводное серое вещество и латеральная часть покрывки моста (vPAG/LPT – ГАМК) – поддержание медленного сна

Периферийная вентролатеральная преоптическая область (eVLPO – ГАМК) – включает стадию REM-сна, блокируя vPAG/LPT

Прекоэрзулевое / парабрахияльное ядра моста (PC/PB – ГАМК) – поддержание REM-сна

Сублатеродорзальное ядро (SLD – ГАМК) – поддержание REM-сна

Срединное ядро шва (MnR – ГАМК, серотонин) – переводит REM-сон в 1 стадию медленного сна (возможно? Точных сведений об этом переключении не обнаружено)

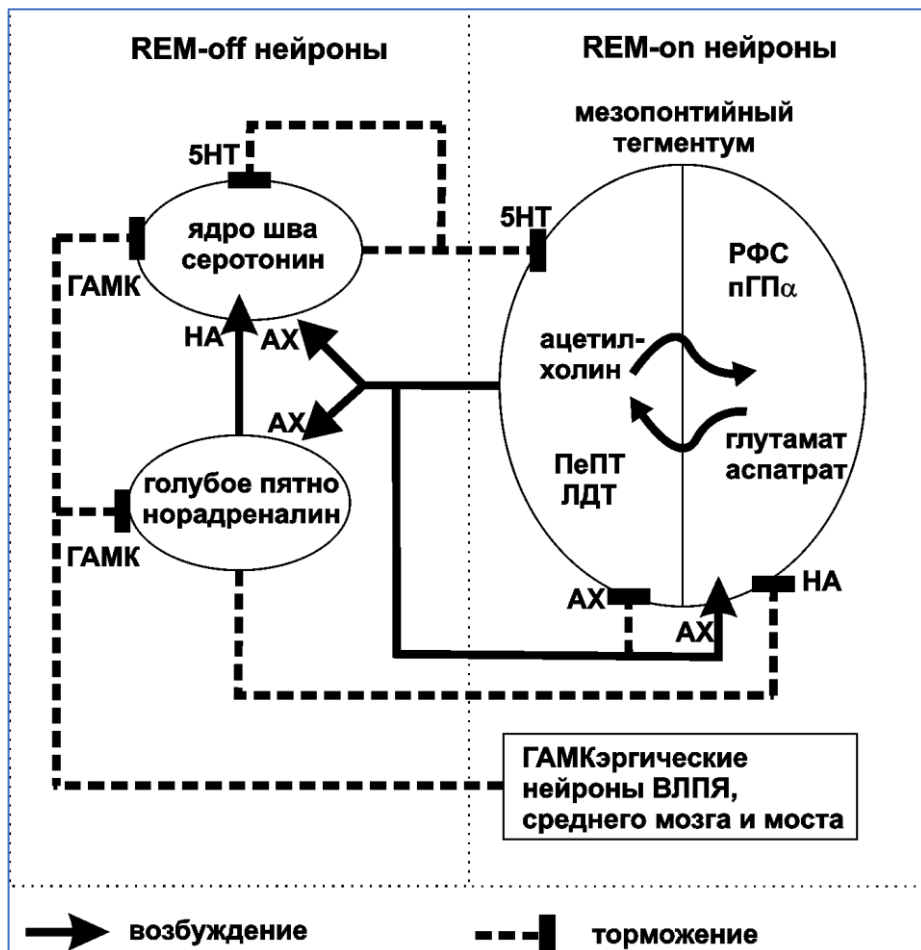
Центры генерации циркадных (околосуточных) ритмов

Супрахиазмальное ядро (SCN – глутамат, нейропептид тирозин (neuropeptide Y – NPY)) отвечает за генерацию циркадных ритмов, играет роль «биологических часов», управляет выделением мелатонина в эпифизе. Регуляция суточных ритмов обеспечивается по механизму отрицательной обратной связи чередованием подъёмов и спадов продукции белков mPER1 и mPER2 (антагонисты) с фазой, равной приблизительно 24 ч. Этот цикл подстраивается под ритм освещённости, поступлением информации от сетчатки в супрахиазмальное ядро.

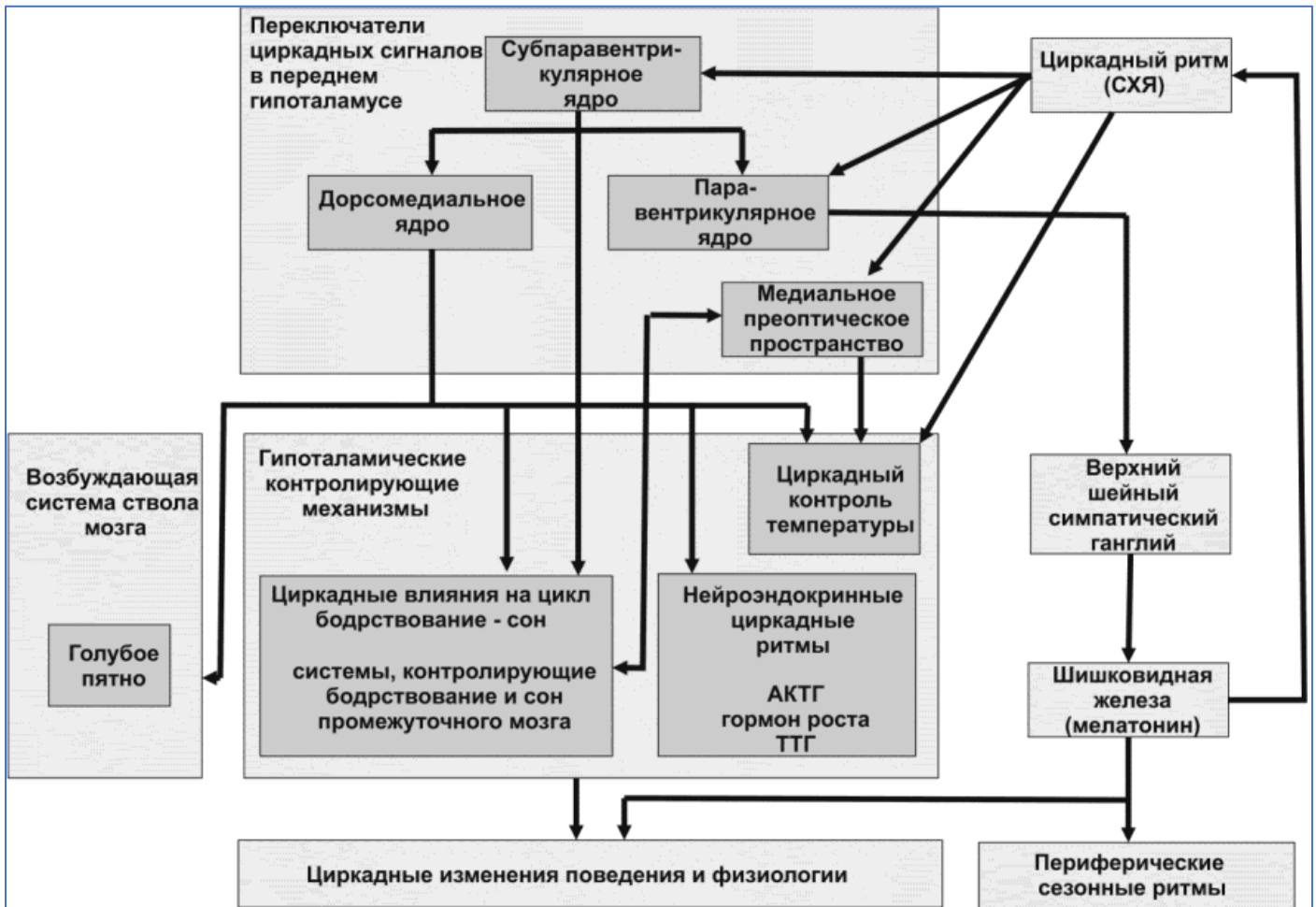
	<p>Вентральная тегментальная область (VTA – дофамин) имеет эфферентные и афферентные связи с дорсальным ядром шва (DRN), педункулопонтинным и латеродорсальным тегментальными ядрами (PPT / LDT), голубым пятном (LC), латеральным и задним гипоталамусом (LH), базальными отделами переднего мозга (BFB) и таламусом. Регулирует поведенческое возбуждение вместе с временем бодрствования, а также периоды медленного и быстрого сна.</p> <p>Черная субстанция (SNc – дофамин) осуществляются функции: движения глаз, она регулирует и координирует мелкие и точные движения, в частности пальцев; координирует процессы жевания и глотания. Имеются данные о роли чёрной субстанции в регуляции многих вегетативных функций: дыхания, сердечной деятельности, тонуса кровеносных сосудов</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pars compacta</i> (компактная часть) чёрной субстанции обеспечивает синтез дофамина, который поставляется другим структурам мозга посредством дофаминергических нейронов • <i>Pars reticulata</i> (сетчатая часть) чёрной субстанции с помощью ГАМКергических нейронов передаёт обработанные сигналы базальных ганглиев в таламус и четверохолмие, и ингибирует дофаминергическую активность в <i>Pars compacta</i>
--	---



ВЛПЯ – вентролатеральное преоптическое ядро



Передача циркадной информации от супрахиазматических ядер (СХЯ) к гипоталамическим системам

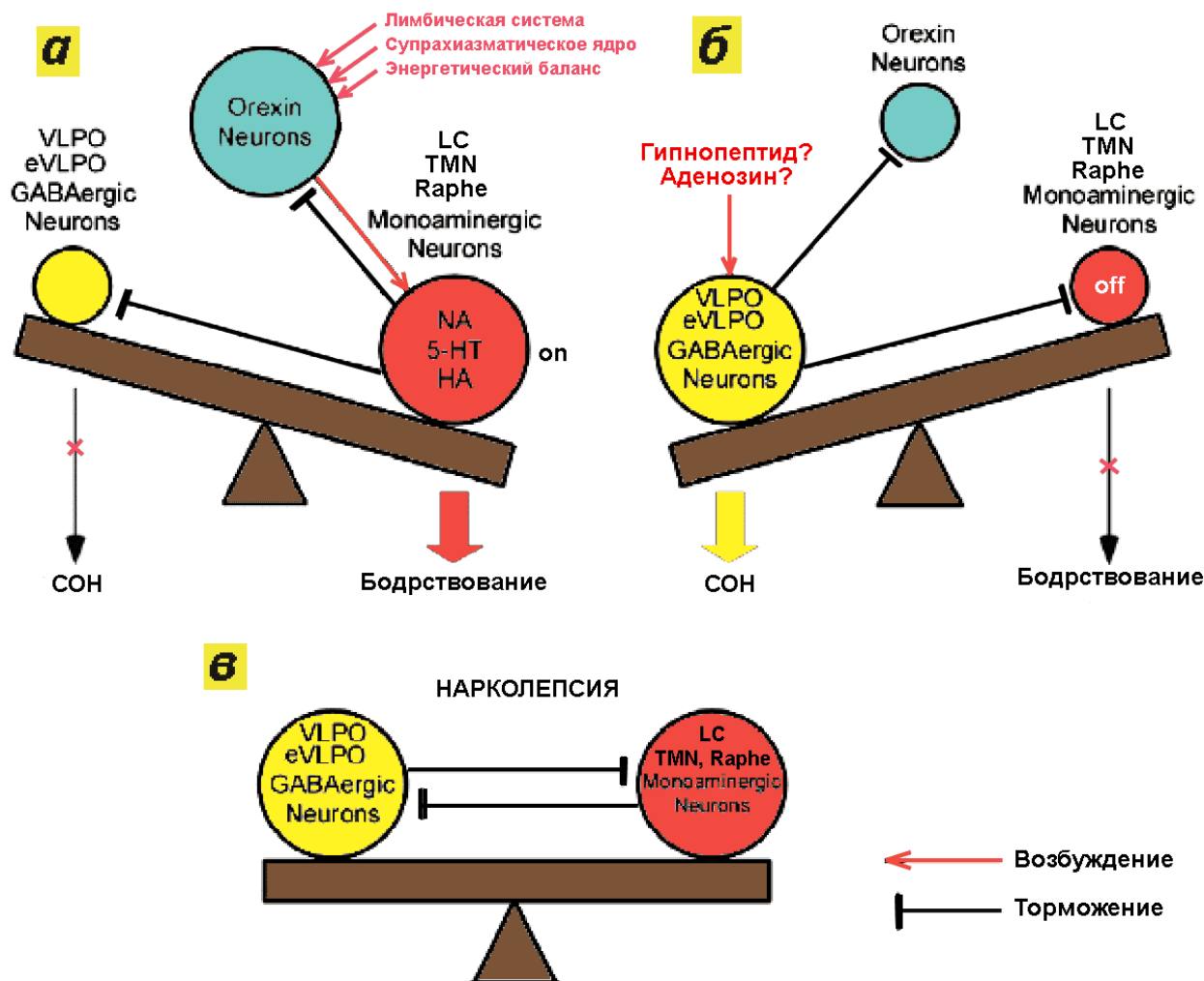


Обозначения:

АКТГ – Адrenокортикотропный гормон (кортикотропин)

ТТГ – Тиреотропный гормон (тиротропин)

Схематическое изображение связей между латеральным гипоталамусом (орексин), моноаминергическими нейронами и ВЛПО (ГАМК).



а — Бодрствование. Орексиновые нейроны (orexin neurons) получают возбуждающие импульсы из лимбической системы, супрахиазмального ядра и других областей гипоталамуса. Аксоны этих нейронов образуют с моноаминергическими клетками (monoaminergic neurons) возбуждающие синапсы. Моноаминергические нейроны (норадреналин (NA), серотонин (5-HT), гистамин (HA)) подавляют активность ГАМК-ергических нейронов (GABAergic neurons) ВЛПО (VLPO), её периферийной части (eVLPO) и орексиновых нейронов. Снижение активности орексиновых нейронов ведёт к снижению активности моноаминергических нейронов; тормозящее влияние последних ослабляется, и орексиновые клетки возобновляют прежний ритм импульсации к моноаминергическим нейронам.

б — Сон. Нейроны ВЛПО активны, из-за избытка аденозина, и ингибируют как орексиновые, так и моноаминергические нейроны в голубом пятне (LC), туберомамиллярного ядра (TMN) и шва (Raphe).

в — Нарколепсия. Орексиновые нейроны отсутствуют, и состояние сна или бодрствования определяется преобладающей активностью моноаминергических или ГАМК-ергических нейронов (GABAergic neurons). Переход между состояниями внезапен.

Изменения нейронной активности в разных анатомических областях мозга в цикле «бодрствование-сон»

Нижние этажи сенсорных систем (рецепторы и первичные ганглии):

- Бодрствование – активны и обрабатывают входящие сенсорные сигналы.
- Глубокий сон – активность снижена, что способствует восстановлению и релаксации.

Стволовые образования:

- Бодрствование – регулируют базовые функции: дыхание, сердечная деятельность и пробуждение.
- Медленный сон – снижают активность, что способствует восстановлению организма.

Гиппокамп и перегородка:

- Бодрствование: гиппокамп играет ключевую роль в формировании памяти и пространственной навигации.
- Быстрый сон (REM-фаза): гиппокамп активен. Это связано со сновидениями и обработкой эмоций.
- Медленный сон: активность гиппокампа снижена.

Кора и таламус:

Кора мозга отвечает за высшие когнитивные функции, включая мышление, восприятие и планирование. Таламус играет роль в ретикулярной активации стволовых образований, гиппокампа и перегородки, регулирует пробуждение и сон.

- Бодрствование: кора активна.
- Медленный сон: активность коры снижена, что помогает восстановлению и консолидации памяти. Кора определяет мусор (ненужные нейронные связи) и удаляет их.
- Быстрый сон (REM-фаза): кора рефлексировывает во время сновидений и укрепляет нейронные связи.

Эти изменения в нейронной активности обеспечивают баланс между бодрствованием и отдыхом, а также поддерживают здоровую функцию мозга.

Химия сна и бодрствования

Нейромедиаторные системы, поддерживающие ритм «бодрствование – сон»

Наименование системы	Бодрствование	Стадии сна		Роль
		REM	1–4	
Дофаминергическая система (DA) VTA/SNpc/vPAG	↑↑	↑	↓	Дофамин оказывает активирующее действие, участвует в механизмах пробуждения и бодрствования, в регуляции медленного сна.
Норадреналинергическая система (NA) LC	↑↑	X	↓→↓↓↓	После пробуждения в мозге возрастает содержание норадреналина. Во время бодрствования норадреналина в мозге больше всего, в быстром сне поменьше, а в медленном совсем мало. Норадреналин является возбуждающим нейротрансмиттером, играющим важную роль при концентрации внимания. Норадреналин мешает засыпанию.
Серотонинергическая система (5-HT) DR	↑↑	X	↓→↓↓↓	Серотонин запускает быстрый сон. Серотонин играет большую роль в регуляции сна и настроения при бодрствовании. Серотонин вместе с норадреналином увеличивает долю медленного сна. В ядрах шва усилилась выработка серотонина, а в синем ядре и среднем мозге стала ослабевать выработка норадреналина – мозг переходит на режим альфа-ритма.
Холинергическая (ацетилхолиновая) система (ACh) LDT/PPT+BF	↑↑	↑↑	↓→↓↓↓	В головном мозге ацетилхолин влияет на память и способность к обучению, участвует в генерации гамма-ритма при поведенческой активации
Система возбуждающих аминокислот: глутамата (ГА) и аспартат PC/PB+BF	↑↑	↑↑	↓→↓↓↓	Глутамат возбуждает нервную систему, поддерживает бодрствование и сознание, участвует в регуляции быстрого сна

Наименование системы	Бодрствование	Стадии сна		Роль
		REM	1–4	
ГАМК-ергическая система (GABA) RTN	↓	↓	↑↑	Гаммааминомасляная кислота (ГАМК) вызывает сон. ГАМК оказывает успокаивающее действие на головной мозг, выполняет роль тормоза возбуждающих нейротрансмиттеров, уменьшает возбуждение нейронов и способствует расслаблению
NC	↑	↑	↑↑	
VLPO/MnPO	↓↓	↑↑	↑→↑↑	
BF (GABA+PV (Парвальбумин))	↑↑	↑↑	↓→↓↓	
BF (GABA+SOM (Соматостатин))	↓	↓	↑→↑↑	
VLPG	↓	X	↑↑	
MPZ	↓	↓	↑↑	
VMZ	↓	↑↑	↓	
Гистаминергическая система (His) TMN	↑↑	X	↓→↓↓	Гистамин вместе с орексин/гипокретинергическими системами мозга обеспечивает поддержание бодрствования.
Глицинэргическая система	X	↑↑	↑	Глицин – тормозной медиатор ствола мозга и спинного мозга проявляет двойное действие: уменьшает выделение возбуждающих аминокислот, таких как глутамат, и повышает выделение ГАМК. В спинном мозге глицин приводит к торможению мотонейронов, в частности, на стадии REM-сна.
Орексин / гипокретинергическая система (ORX/Hcr) LHA	↑↑	X	X	Орексин вместе с гистаминергической системой (орексин управляет гистамином) обеспечивает поддержание бодрствования и вносит свой вклад в REM-сон. Недостаток орексина ведёт к расстройству сна, известному как <i>нарколепсия</i> .

Наименование системы	Бодрствование	Стадии сна		Роль
		REM	1–4	
Галанинергическая система (Gal) VLPO/MnPO	↓	↑↑	↑↑	Участвует в поведении, связанном с тревогой и депрессией, посредством модуляции нейроэндокринной, серотонинергической и норадренергической систем, обеспечивая устойчивость / восстановление после воздействия стресса
Меланинергическая система (меланин-концентрирующий гормон) LHA/PN	↓	↑↑	↓	Меланин-концентрирующий гормон тормозит орексин / гипокретинергическую систему, поддерживая сон (торможение механизмов пробуждения) и регулирует быстрый сон

Принятые обозначения для выделения нейромедиатора: ↑ — повышение; ↑↑ — значительное повышение; ↓ — снижение; ↓↓ — значительное снижение; → — постепенное изменение; X — прекращение

Краткий обзор некоторых нейромедиаторных систем приведён в документе «[Нейромедиаторные системы.pdf](#)»

Циркадные белки

У человека циркадианный молекулярный осциллятор супрахиазматического ядра (СХЯ) гипоталамуса строится на основе следующих генов:

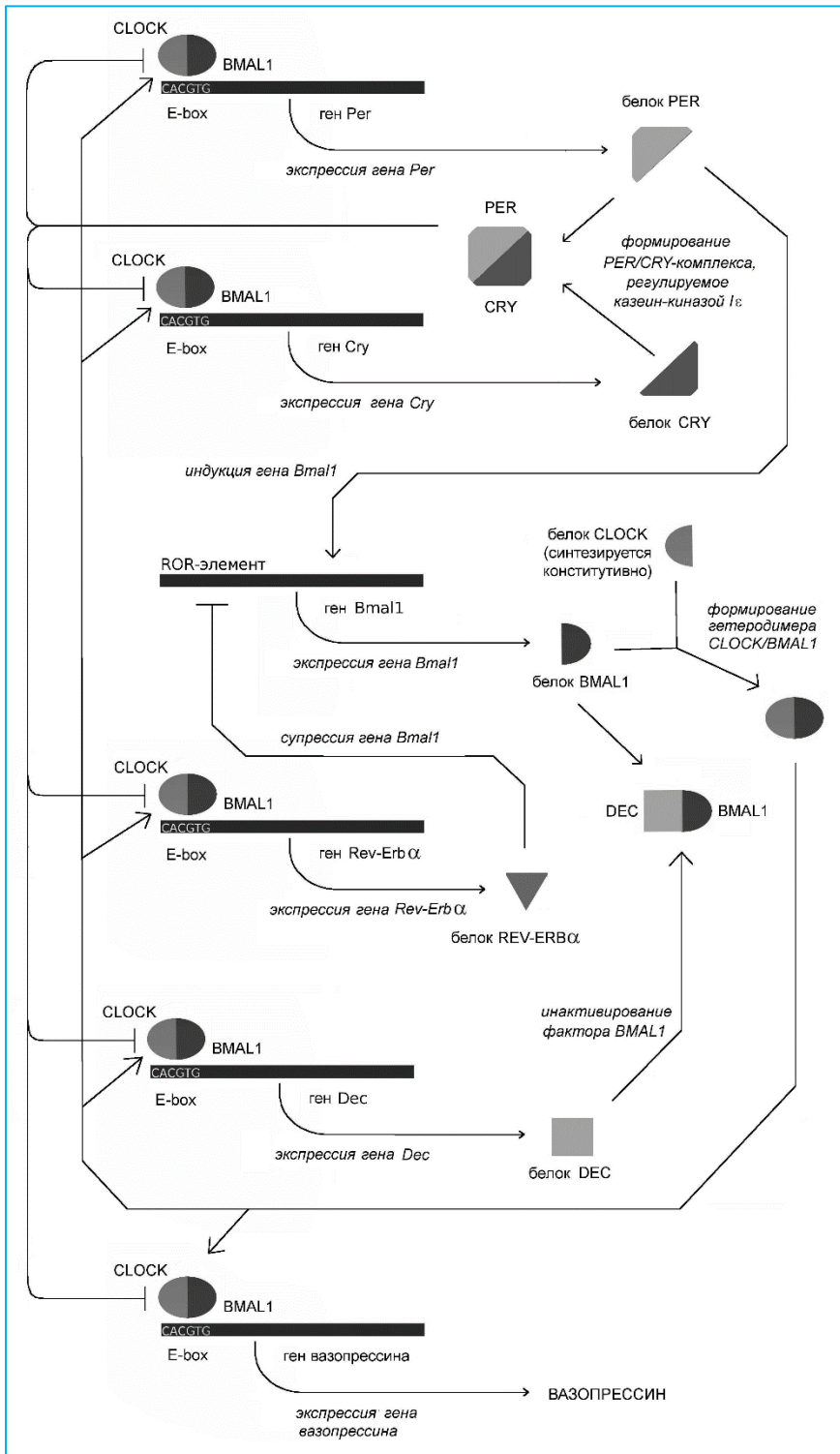
- семейство генов *mPer*, которые кодируют белки *mPER*:
 - ген *mPer1* кодирует белок *mPER1*, который удлиняет суточный ритм;
 - ген *mPer2* кодирует белок *mPER2*, который укорачивает суточный ритм, а также индуцирует транскрипцию гена *Bmal1* (см. ниже);
- семейство генов *mCry*, которые кодируют белки *mCRY*:
 - ген *mCry1* кодирует белок *mCRY1*, который является циркадным фоторецептором (уровень концентрации мРНК для этого белка достигает максимума в светлую фазу дня и минимума в темноте), а также не даёт суточному ритму укорачиваться;
 - ген *mCry2* кодирует белок *mCRY2*, который не даёт суточному ритму удлиниться;

Белки *mPER* и *mCRY* связываются между собой в единый комплекс *PER/CRY*, который попадая в ядро клетки прекращает экспрессию генов *mPer* и *mCry*, деактивируя факторы их транскрипции. Это первая отрицательная обратная связь в циркадианном осцилляторе.

- ген *Bmal1* кодирует белок *BMAL1*, который является одним из транскрипционных факторов экспрессии генов *mPer* и *mCry*;
- транскрипционный фактор *CLOCK* связывается с белком *BMAL1*, образуя гетеродимер, который инициирует транскрипцию генов *mPer* и *mCry*, *dec1* и *dec2* (у всех у них один и тот же премотор – нуклеотидная последовательность *E-box*);
- гены *dec1* и *dec2*, вносящие вклад в ритмичность молекулярного осциллятора. Эти гены также экспрессируются под управлением гетеродимера *CLOCK/BMAL1*, а их белки *DEC1* и *DEC2*, связывая *BMAL1*, так же как комплекс *PER/CRY*, прекращают транскрипцию своих генов. Это ещё одна отрицательная обратная связь, стабилизирующая циркадианный осциллятор;
- ген *Rev-Erb α* кодирует белок *REV-ERB α* , который создаёт третью обратную связь в осцилляторе, блокируя трансляцию ген *Bmal1*, а заодно и своего гена, так как у него тот же самый премотор *E-box*.

Получается очень интересная картина – гетеродимеры *CLOCK/BMAL1* запускают транскрипцию генов с премотором *E-box* (*mPer*, *mCry*, *dec1*, *dec2*, ген *Rev-Erb α*), далее с задержкой примерно в 6 часов после начала продукции мРНК по этим генам, начинается экспрессия соответствующих белков, которые ещё примерно через 6 часов набрасываются на *CLOCK/BMAL1* и гасят трансляцию мРНК со своих генов. Ещё 6 часов уходит на утилизацию забравшихся в ядра клеток белковых комплексов *PER/CRY* и белков *REV-ERB α* , *DEC1* и *DEC2*. При этом *mPER2* успевает запустить синтез *BMAL1*, что в свою очередь примерно ещё через 6 часов запускает новый цикл отсчёта времени.

Без влияния солнечного света циркадный ритм осциллятора СХЯ составляет примерно 24,12 ч \pm 12 мин, но mCRY1 периодически сверяет этот ритм по Солнцу.



Упрощённая схема взаимодействий молекулярных компонентов циркадианного осциллятора. Прямая регуляция синтеза нейротрансмиттера на примере вазопрессина.

Источник: В. М. Ковальзон «Центральные механизмы регуляции цикла бодрствование–сон», ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2011, том 37, № 4, с. 124–134

Но ведь не только циркадные гены осциллятора СХЯ имеют премотор E-box. Все другие гены с этим премотором тоже циклически активируются, например ген вазопрессина (АДГ). Производство АДГ в гипоталамусе максимально ночью вместе со всеми циркадными белками, а в дневное время – минимально. Вот с помощью таких биологически активных веществ суточный ритм СХЯ транслируется на весь организм. АДГ не очень удачный пример, так как он буферизуется в заднем

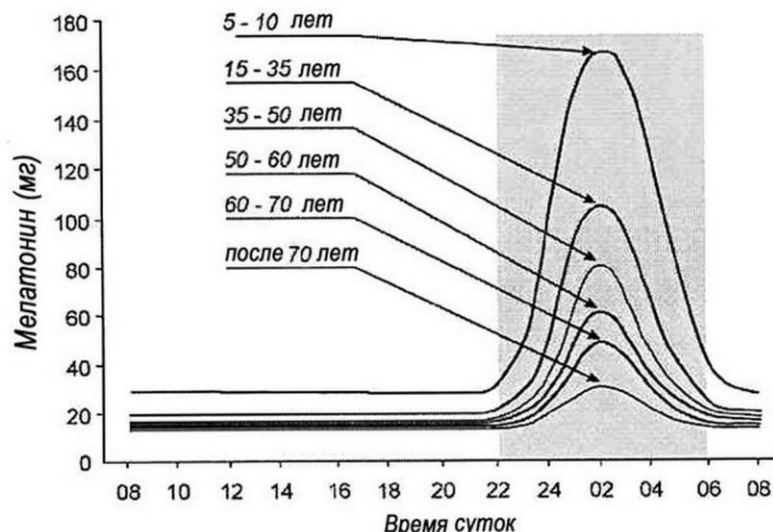
гипофизе и выделяется в кровь по необходимости, а не по циркадному ритму. СХЯ продуцирует ещё следующие вещества: вазоактивный интестинальный пептид, гастрин-высвобождающий пептид, нейротензин, нейропептид Y, вещество P и кальбиндин. Однако сведений об их циркадности найти не удалось.

СХЯ посылает циркадные сигналы (наверное, по аксонам своих нейронов) в другие ядра гипоталамуса и шишковидную железу (эпифиз) для модуляции температуры тела и выработки таких гормонов, как кортизол и мелатонин.

Мелатонин

Мелатонин — это основной гормон эпифиза (80% от объёма синтеза всего организма), доносящий информацию о ритмах, генерируемых в СХЯ, до органов и тканей, — он непосредственно воздействует на клетки и изменяет уровень секреции других гормонов и биологически активных веществ, концентрация которых зависит от времени суток.

Сокращение синтеза мелатонина с возрастом



Основные функции мелатонина:

- ведёт суточный, частично и сезонный, биоритмы;
- регулирует температуру тела;
- является мягким снотворным;
- оказывает тормозящее действие на эндокринную систему — уменьшает секрецию гонадотропинов, кортикотропина, соматотропина, тиреотропина;
- препятствует некоторым психическим расстройствам (антидепрессант);

- имеет антигипертензивную направленность (и препятствует развитию в целом метаболического синдрома);
- имеет противоопухолевую направленность;
- является антистрессором;
- замедляет темпы старения и увеличивает продолжительность жизни, благодаря антиоксидантной активности.

Сигналы из СХЯ, которые изменяются в соответствии с суточным ритмом, передаются в паравентрикулярное ядро гипоталамуса, а оттуда в составе интермедиолатерального столба спинного мозга доходят до верхнего шейного ганглия. Симпатические постганглионарные норадренергические волокна иннервируют мелатонин-секретирующие клетки в эпифизе. Возбуждение СХЯ, вызванное светом, вызывает торможение нейронов верхнего шейного узла, соответственно, они снижают выброс норадреналина, а эпифиз в ответ на это снижает секрецию мелатонина. Таким образом, в темноте секреция мелатонина усиливается, а днём — уменьшается.

У млекопитающих обнаружены два трансмембранных рецептора мелатонина:

- MT1 модулируют активность нейронов, сужение артериальных сосудов, пролиферацию раковых клеток, репродуктивную и метаболическую функции;
- MT2 экспрессируются в сетчатке и эпителии. Активация MT2 ассоциирована с несколькими функциями в организме:
 - с ингибированием высвобождения дофамина в сетчатке,

- с индукцией релаксации гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов,
- с усилением иммунного ответа.

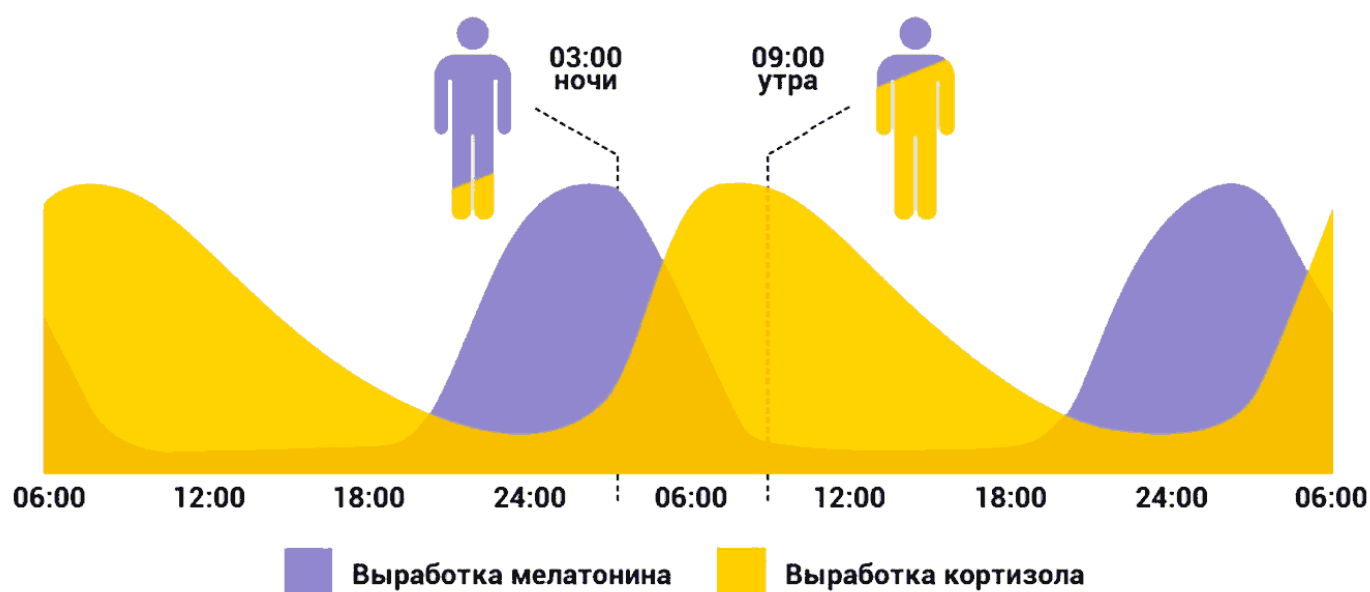
Что касается циркадных ритмов, то тут роль MT2 заключается в сдвиге фазы циркадных ритмов возбуждения нейронов в СХЯ.

Существуют ядерные рецепторы мелатонина (они принадлежат к ROR/RZR подсемействам), посредством которых мелатонин может влиять на иммунную и центральную нервную системы.

Кортизол

Кортизол (гидрокортизон) — это гормон, который образуется в коре надпочечников. Регулирует стресс в организме, воздействуя на уровень артериального давления, обмен белков, жиров и углеводов. Кортизол был назначен В. М. Дильманом¹⁵ главным гормоном старения.

Выделение кортизола контролируется гипоталамусом. (1) Сигналы из СХЯ запускают процесс секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. (2) КРГ заставляет клетки соседней передней доли гипофиза выделять адренокортикотропный гормон (АКТГ) в сосудистую систему, через которую кровь переносит его в кору надпочечников. (3) АКТГ стимулирует синтез кортизола и других глюкокортикоидов, минералокортикоидного альдостерона и дегидроэпиандростерона. Такой трёхэтапный путь циркадного сигнала СХЯ до места выработки кортизола в коре надпочечников сдвигает максимум кортизола относительно максимума мелатонина на 6 часов.



Циркадианная цикличность мелатонина и кортизола — это химическое проявление наличия в гипоталамусе СХЯ — биологических часов. Однако ни мелатонин,

¹⁵ См. книгу В. М. Дильмана «Большие биологические часы (введение в интегральную медицину)», Знание, М., 1982

ни кортизол не участвуют в работе центров бодрствования, медленного и быстрого сна. Ещё в середине прошлого века начались поиски фактора сна, обозначенного как «гипнотоксин», которое накапливается в организме в течение бодрствования и в конце дня создаёт «давление сна»: веки слипаются, а челюсть неудержимо рвётся зевнуть.

Гипнотоксин (аденозин)

Пока мы бодрствуем, шевелим мозгами и расходует энергию, в центральной нервной системе (ЦНС) накапливаются продукты обмена, в частности: бета-амилоиды, тау-белок, альфа-синуклеин, глутамат и аденозин.

Для первых трёх белков на клеточных мембранах нейронов нет рецепторов, следовательно **бета-амилоиды, тау-белок, альфа-синуклеин** не годятся на роль гипнотоксина. Это шлаки, которые нужно просто выводить из ЦНС, иначе эта троица быстро полимеризуется, образуя бляшки, клубки и всякие другие непотребства, занимающие место в мозговой ткани и ничего полезного не делающие.

Большая часть **нейромедиатора глутамата**, высвобождаемая нейронами в ходе интенсивной работы лобных долей мозга и вызывающая усталость, захватывается глиальными клетками и превращается здесь в глутамин, который затем вновь возвращается в нейроны, превращаясь снова в глутамат. То есть свободный глутамат накапливается в мозге эпизодически и на роль гипнотоксина тоже не подходит.

Аденозин является нейротрансмиттером подавляющего типа. Его особенно много в базальных ядрах, таламусе, гипоталамусе и коре головного мозга. Аденозин образуется при расщеплении аденозинмонофосфата (АМФ) в ходе обычного энергетического обмена клеток (аденозинтрифосфат → аденозиндифосфат → АМФ → аденозин + монофосфат) и выделяется из мембраны клеточных стенок нейронов и глии.

Аденозин – главный регулятор энергетического обмена нейронов – центральное связующее звено между энергетическим обменом и нейрональной активностью.

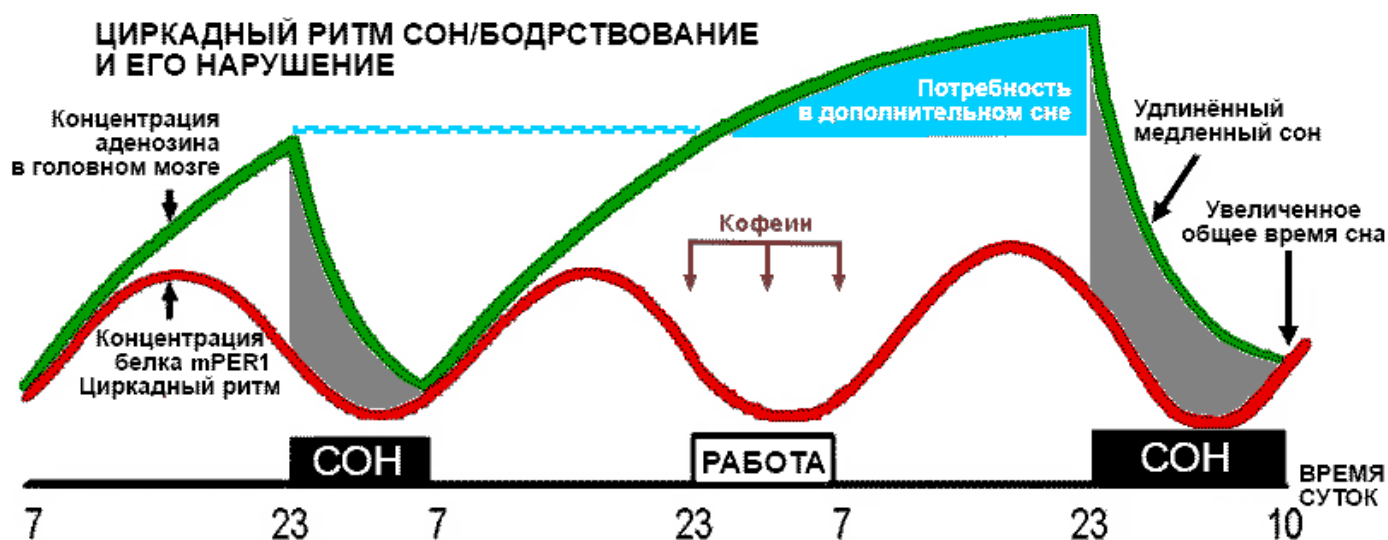
Как только в астроцитах уменьшается запас гликогена, накопленного за ночь для питания нейронов, они начинают вырабатывать аденозин. Пик концентрации аденозина, после которого мы отключаемся (если только не выпили кофе), наступает через 16–20 часов после пробуждения — то есть, проснувшись в 8 часов утра, мы почувствуем сонливость около полуночи.

На нейронах центров активного бодрствования находятся рецепторы аденозина типа A2, и связь аденозина с этим типом рецептора вызывает торможение активности нейронов. На нейронах центров сна находится другой тип рецепторов – A2A, через которые аденозин, наоборот, активизирует нейроны сна и выделение тормозящих нервную систему нейромедиаторов, типа ГАМК. В сочетании активации рецепторов A2 и A2A приводят к появлению чувства усталости и сонливости.

Ремарка про кофе была вставлена выше неспроста. Благодаря химическому сходству кофеин может связываться с рецепторами аденозина на поверхности мембраны нейронов. Однако из-за имеющихся химических отличий кофеин не может активировать рецепторы аденозина и запустить реакции торможения нейронов активного бодрствования и активации нейронов сна. Кофеин конкурирует с аденозином и не позволяет аденозину вызывать чувство усталости и сонливость. И таким образом кофеин вызывает у нас бодрость и энергичность. Это весомый довод в пользу того, чтобы назвать аденозин гипнотоксином.

Пока мы спим, концентрация аденозина падает до минимального уровня. Во время сна мозг использует механизм очищения, чтобы избавиться от токсинов, накопившихся в нём в течение дня. Считается, что этот процесс осуществляется с помощью «глимфатической» системы. Вот приблизительно как это происходит.

- 1) Когда активность мозга угасает и он переходит в глубокий медленный сон. Нервные клетки синхронизируются в медленном дельта-ритме и не требуют большого количества кислорода. Кровоток в мозге замедляется. Просветы артерий и вен сужаются.
- 2) В это же время клетки мозга (возможно, глиальные клетки, которые окружают и поддерживают нейроны) сжимаются в размерах. Пространство между нейронами в общей сложности увеличивается на 60%.
- 3) Усиливается приток мозговой жидкости в «глимфатической» системе, которая управляется глиальными клетками мозга – астроцитами. Увеличенное межклеточное пространство позволяет жидкости более свободно циркулировать. Мозговая жидкость заполняет эти пространства, выдавливая межклеточную жидкость, вместе с которой выводятся из мозга токсины, а заодно и аденозин.



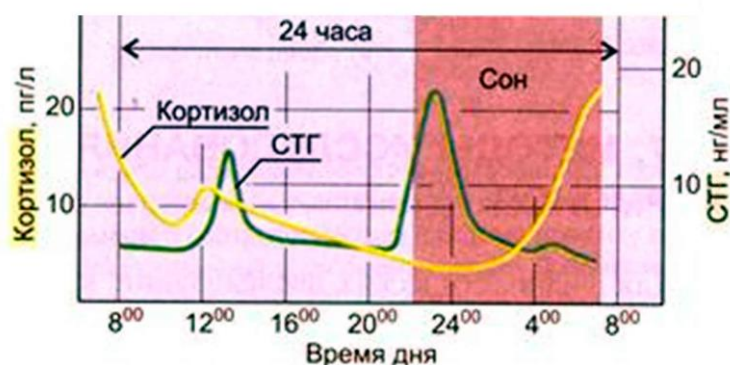
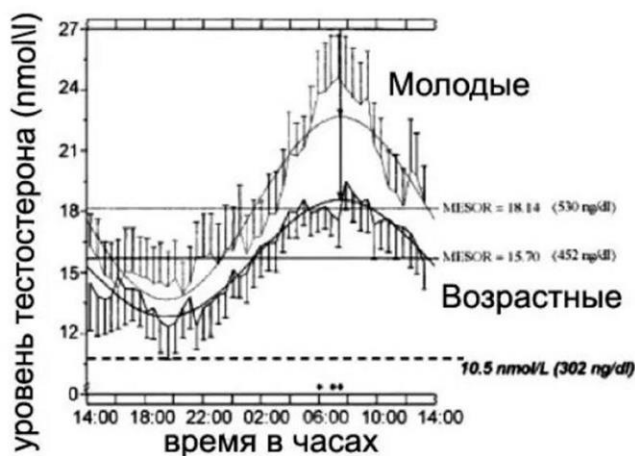
Этот механизм является критически важным для нормального функционирования мозга, однако он может работать только в периоды сна. Пока это только предположение, но похоже, что мозг тратит массу энергии на прокачку жидкости через свои ткани,

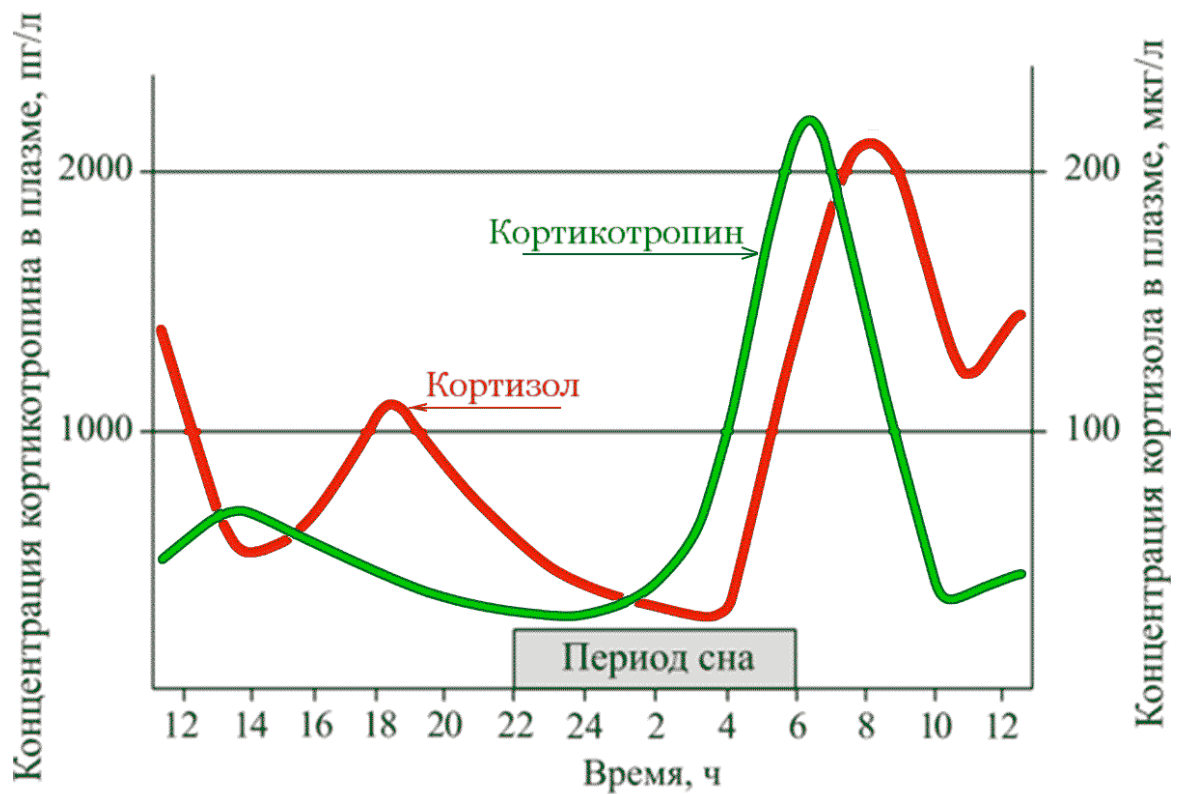
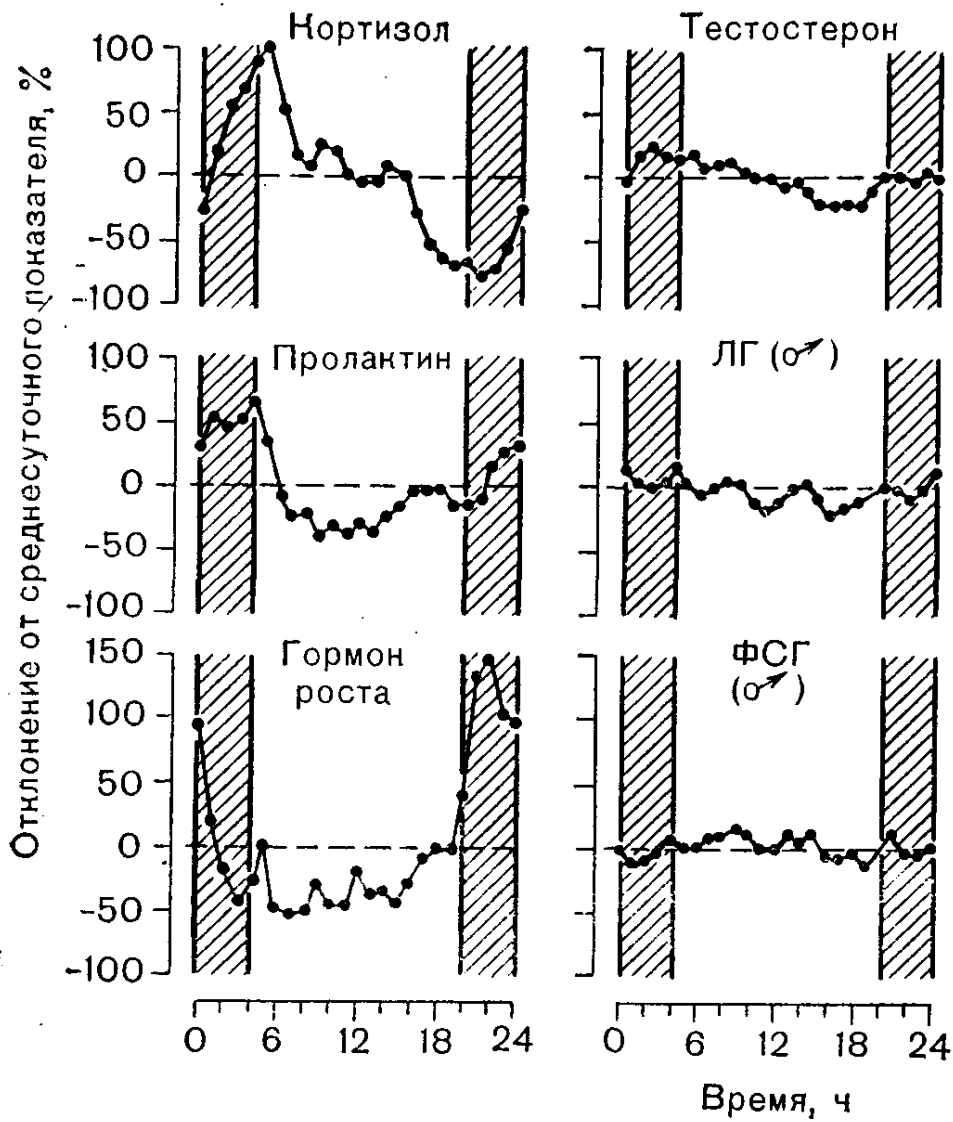
а это плохо совместимо с обработкой информации. Видимо поэтому природой были «придуманы» дельта- и REM-сон.

Всё это красиво и вполне себе доказывается экспериментальными данными, но есть некоторая неувязочка с «Кратким описанием стадий сна», приведённом выше. Там указывалось, что во время медленного сна обменные процессы в коре больших полушарий не падают по сравнению с бодрствованием, а в фазу быстрого сна даже возрастают. В результате этого мозг спящего человека потребляет примерно на 10% больше кислорода, чем мозг бодрствующего человека. То есть кровоток в мозге не сильно ослабляется и даже усиливается в REM-сне. Это тоже данные экспериментов.

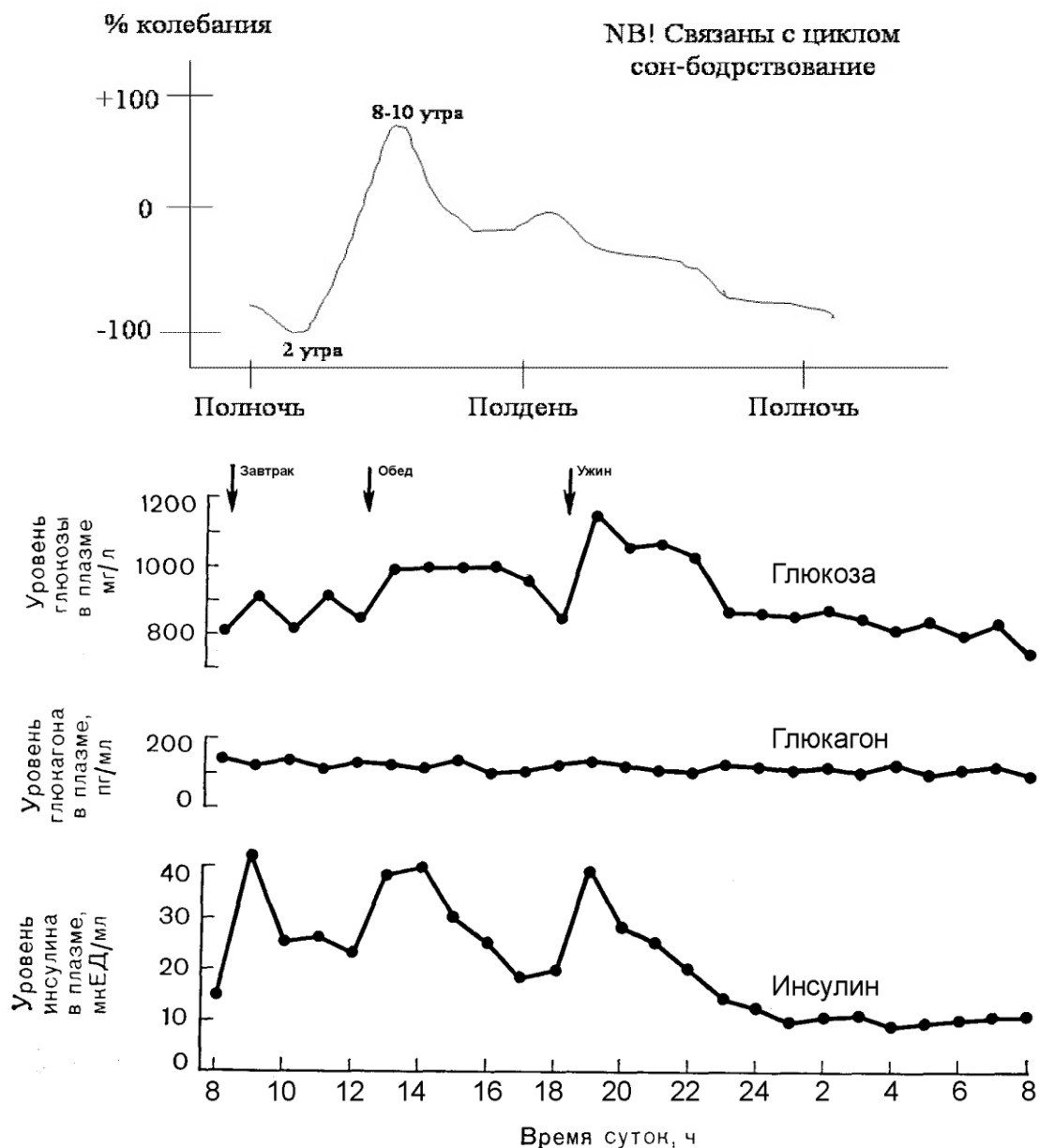
Некоторые другие вещества, имеющие циркадные ритмы концентрации

Гормоны надпочечников выделяются преимущественно во вторую половину ночи, когда возрастает доля быстрого сна, а соматотропный гормон (гормон роста), продуцируемый гипофизом, выделяется больше всего в медленном сне и в первую половину ночи. Можно сказать, что в медленном сне мы растём быстрее, чем в быстром.





Суточные колебания глюкокортикоидов



<https://www.krex-pex-phex.ru>

<https://dzen.ru/budimir>



<https://t.me/krexpexphex>

<https://vk.com/krexpexphex>