

# ВОПРОСЫ ЭВОЛЮЦИИ ЦИКЛА БОДРСТВОВАНИЕ-СОН. ЧАСТЬ 2: НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ

**Г.А. Оганесян, Е.А. Аристакесян, И.В. Романова,  
С.И. Ватаев, В.В. Кузик, Д.К. Камбарова**

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,

Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: *aristak@hotbox.ru*

Статья получена редакцией 10.12.2012; принята к печати 19.02.2013

Во второй части обзора по эволюции цикла бодрствование-сон рассмотрены литературные и собственные данные о нейромедиаторных и нейрогормональных механизмах его регуляции. Отмечены оригинальные работы авторов по сравнительным морфологическим и иммуногистохимическим особенностям состояния дофамин-, глутамат- и ГАМК-ергических нейромедиаторных систем в дienceфальных и telenceфальных отделах головного мозга в условиях сондепривационного стресса и постдепривационного сна и по морфофункциональному состоянию вазопрессин(вазотоцин)- и окситоцин(мезотоцин)-ергической систем дienceфалона в цикле бодрствование-сон у холоднокровных и теплокровных позвоночных. По мере становления структурной дифференциации переднемозговых отделов и развития дienceфальных и стволовых систем в филогенезе степень совместности в локализации нейромедиаторных систем заметно снижается. Происходит дифференциация нейромедиаторных систем, их разделение на тормозные и активирующие за счет формирования большого разнообразия специфических рецепторов. В конечном счете, все это способствует формированию многоуровневых систем запуска и поддержания высокоэффективных бодрствования и сна.

**Ключевые слова:** эволюция ЦНС, цикл бодрствование-сон, сноподобные формы покоя холоднокровных, иммуногистохимия, нейромедиаторы, нейрогормоны.

## EVOLUTIONARY ASPECTS OF THE SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE. PART 2: NEUROMEDIATOR MECHANISMS OF ITS REGULATION

**G.A. Oganesyanyan; Ye.A. Aristakesyan, I.V. Romanova, S.I. Vatayev, V.V. Kuzik, D.K. Kambarova**  
I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences,  
Saint-Petersburg, Russia  
E-mail: *aristak@hotbox.ru*

The second part of a review on the evolution of sleep-wakefulness cycle addresses published data about the neuromediator and neuroendocrine regulatory mechanisms of the cycle including author's original findings obtained in comparative studies of the morphological and immunohistochemical features of dopamine-, glutamate- and GABA-ergic systems in the diencephalic and telencephalic systems of the brain under sleep-deprivation stress and post-deprivation sleep conditions and of morphofunctional features of the vasopressin(vasotocin)- and oxytocin(mesotocin)-ergic diencephalic systems in the sleep-wakefulness cycle of homoiotherm and poikilotherm vertebrates. Altogether, the original and other published findings suggest that the elaboration of forebrain structural differentiation and the development of diencephalic and stem systems of the brain in the course of phylogenesis were associated with marked decreases in the degrees of colocalization and cofunction of neuromediator systems. The systems were becoming increasingly differentiated due to greater variety of specific receptors, which provided for the development of multilevel mechanisms of switching-on and maintaining of efficient wakefulness and sleep states.

**Keywords:** CNS evolution, sleep-wakefulness cycle, sleep-like states in poikilotherms, immunohistochemistry, neuromediators, neurohormones.

<b>Введение</b>	<b>98</b>	<b>1.3. Нейрохимические механизмы регуляции быстроволновой фазы сна</b>	<b>106</b>
<b>1. Нейромедиаторные и нейрогормональные механизмы регуляции цикла бодрствование-сон у теплокровных</b>	<b>98</b>	<b>1.4. Другие биологические соединения, участвующие в регуляции цикла бодрствование-сон</b>	<b>107</b>
<b>1.1. Нейрохимические механизмы регуляции бодрствования</b>	<b>98</b>	<b>1.4.1. Мелатонин</b>	<b>108</b>
1.1.1. Глутамат	99	1.4.2. Оксид азота	108
1.1.2. Ацетилхолин	100	1.4.3. Простагландины	109
1.1.3. Дофамин	101	1.4.4. Окситоцин и вазопрессин	109
1.1.4. Норадреналин	103	1.4.5. Другие пептидные факторы	109
1.1.5. Серотонин	103	<b>2. Нейромедиаторные и нейрогормональные механизмы регуляции цикла бодрствование-сон у холоднокровных</b>	<b>110</b>
1.1.6. Гистамин	104	2.1. Дофамин	112
1.1.7. Гипокретин-1 и -2 (орексины А и Б)	104	2.2. Серотонин	113
<b>1.2. Нейрохимические механизмы регуляции медленноволновой фазы сна</b>	<b>105</b>	2.3. Гипокретин-1 и -2 (орексины А и Б)	113
1.2.1. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)	105	2.4. Окситоцин и вазопрессин	114
1.2.2. Глицин	106	<b>Заключение</b>	<b>115</b>
1.2.3. Аденозин	106	<b>Литература</b>	<b>117</b>

## Введение

В первой части нашего обзора [12] мы остановились на определении сна и привели подробные данные о поведенческих, соматовегетативных и нейрофизиологических параметрах сна у различных представителей беспозвоночных и позвоночных. Были рассмотрены количественные параметры цикла бодрствование-сон у холоднокровных и теплокровных, проведен анализ зависимости временных параметров сна и бодрствования млекопитающих от основного обмена, размеров тела и мозга животных, образа жизни и экологических особенностей среды их обитания. Были обсуждены разные точки зрения на эволюцию цикла бодрствование-сон и подчеркнута зависимость развития сна и бодрствования от эволюционно сложившихся уровней интеграции центральной нервной системы (ЦНС)<sup>1</sup> позвоночных: взаимодействия телэнцефальных, диэнцефальных и стволовых отделов головного мозга в регуляции цикла бодрствование-сон млекопитающих и амфибий. Вместе с тем, понимание центральных механизмов регуляции цикла бодрствование-сон невозможно без учета взаимодействия нейромедиаторных систем. Поэтому целью данного обзора является изложение современных представлений об основных нейромедиаторных и нейрогормональных системах регуляции цикла бодрствование-сон млекопитающих, необходимых для понимания того, как происходило становление этих систем в ходе эволюционного развития ЦНС позвоночных в процессе формирования разных уровней интеграции цикла бодрствование-сон: от диэнцефального (гипоталамического) уровня к телэнцефальному (таламо-кортикальному).

В целом регуляторные системы цикла бодрствование-сон можно разделить на механизмы, обеспечивающие бодрствование, и механизмы запуска и поддержания медленноволновой и быстроволновой фаз сна. Следует, однако, иметь в виду, что это разделение в определенной мере является условным, поскольку указанные регуляторные системы функционируют

в тесной взаимосвязи, в той или иной степени, взаимодействуют и модулируют активность друг друга.

Во второй части обзора будут рассмотрены данные о нейромедиаторных и гормональных системах регуляции указанных механизмов. Особое внимание будет уделено собственным результатам авторов, полученным в исследованиях по сравнительным морфологическим и иммуногистохимическим особенностям состояния дофамин-, глутамат- и ГАМК-ергических нейромедиаторных систем в диэнцефальных и телэнцефальных отделах головного мозга в условиях сондепривационного стресса и постдепривационного сна и по морфофункциональному состоянию вазопрессин-(вазотоцин)- и окситоцин-(мезотоцин)-ергической систем диэнцефалона в цикле бодрствование-сон у холоднокровных и теплокровных позвоночных.

## 1. Нейромедиаторные и нейрогормональные механизмы регуляции цикла бодрствование-сон у теплокровных

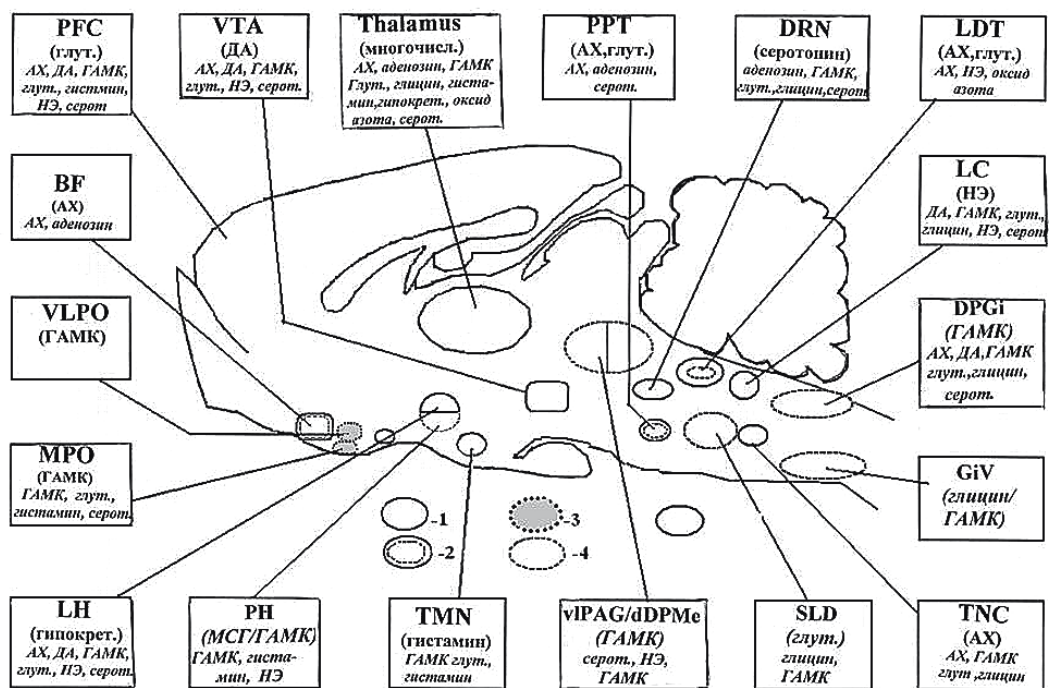
### 1.1. Нейрохимические механизмы регуляции бодрствования

Со времени открытия стволовой активирующей системы мозга [134] представления о системах активации и поддержания бодрствования существенно расширились [41, 85–87, 165, 187, 205]. В настоящее время к ним относят (рис. 1) базальные отделы переднего мозга, префронтальную кору, задний и латеральный отделы гипоталамуса, ядра покрышки, ядра моста, синее пятно [41, 85, 187]. Нейроны указанных структур составляют восходящую активирующую систему, под влиянием которой корковые клетки оказываются в состоянии тонической деполаризации, благодаря чему становится возможным обеспечение всего спектра состояний бодрствования в коре головного мозга. На уровне продолговатого мозга указанная система активации представлена норадренергическими нейронами голубого пятна (LC), ацетилхолинергическими нейронами педункулопонтинного (PPT) и латеродорзального (LDT) ядер покрышки моста и серотонинергическими нейронами дорзальных ядер шва (DRN). На уровне среднего мозга эта система представлена глутаматергическими нейронами ретикулярной формации среднего мозга (MRF), дофаминергическими нейронами вентральной области покрышки (VTA) и черной субстанции (SN). На уровне промежуточного мозга система, обеспечивающая состояние бодрствования, представлена гистаминергическими нейронами туберомамиллярных ядер гипоталамуса (TMN) и орексинергическими нейронами латерального гипоталамуса (LH). На уровне переднего мозга активирующая система представлена ацетилхолинергическими нейронами базальной области мозга (BF), нейронами супрахиазматического ядра (SCN), у которых нейротрансмиттерами являются глутамат и нейропептид Y, и глутаматергическими нейронами медиальной префронтальной коры (mPFC).

Нейроны всех вышеперечисленных структур, индуктирующих бодрствование, посылают свои проекционные волокна к коре в составе дорзального и медиального мозговых пучков [41, 85, 187, 205]. Волокна дорзального пучка переключаются на неспецифических интраламнарных ядрах таламуса. Послед-

<sup>1</sup> Список сокращений:

АХ – ацетилхолин; БФС – быстроволновая фаза сна; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ГАМК<sub>А</sub>, ГАМК<sub>В</sub> – рецепторы гамма-аминомасляной кислоты; ДА – дофамин; МФС – медленноволновая фаза сна; НЭ – норэпинефрин (норадреналин – НА); П-1 – состояние обездвиженности типа катаlepsии (покой-1); П-2 – состояние обездвиженности типа каталонии (покой-2); П-3 – состояние обездвиженности типа каталексии (покой-3); ТГ – тирозингидроксилаза; ЦНС – центральная нервная система; ЭЭГ – электроэнцефалограмма; А1–А10 – области мозга; АМРА – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионовая кислота; АВТ – аргинин-вазотоцин (у пойкилотемных); В1–В9 – области мозга; BF – базальные отделы переднего мозга; D1–D5 – рецепторы дофамина; DRN – дорзальные ядра шва; GiV – вентральное гигантоклеточное ретикулярное ядро; H1–H2 – рецепторы гистамина; 5-HT – 5-гидрокситриптофан (серотонин); 5HT1–5HT7 – рецепторы серотонина; Hrcr1, Hrcr2 – гипокретины 1 и 2 (орексины Аи Б); LC – голубое пятно; L-DOPA – 3,4 диоксифенилаланин; LDT – латеродорзальное тегментальное ядро; LH – латеральный гипоталамус; M2 – мускариновые рецепторы второго типа; mPFC – медиальные отделы префронтальной коры; MPO – медиальная преоптическая область; MRF – медиальные ядра шва; MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub> – рецепторы мелатонина; MTC – мезотоцин; NMDA – N-метил-D-аспаратат; NOS – синтаза оксида азота; OB – обонятельная луковица; PnC – каудальная часть ретикулярного ядра моста; PnO – оральная часть ретикулярного ядра моста; POA – преоптическая область; PPT – педункулопонтинное тегментальное ядро; PTA – задняя тегментальная область; PVN – паравентрикулярное ядро; REM – быстроволновая фаза сна; “REM-off” – нейроны, блокирующие БФС; “REM-on” – нейроны, повышающие свою активность перед или во время БФС; SCH – супрахиазматическое ядро; SLD – сублатеродорзальное тегментальное ядро; SN – черная субстанция; SO – супраоптическое ядро; TMN – туберомамиллярное ядро; VLPAG – вентролатеральное околоводопроводное серое вещество; VLPO – вентролатеральная преоптическая область; VTA – вентральная тегментальная область.



**Рис. 1.** Схема основных структур головного мозга крысы, обеспечивающих регуляцию бодрствования и сна (по [205] и [107] с модификациями).

Наименования структур мозга выделены жирным шрифтом, основные нейромедиаторы указанных структур даны в круглых скобках. Вне скобок курсивом показаны те нейромедиаторные системы, на которые воздействуют указанные структуры. PFC – префронтальная кора, BF – базальные отделы переднего мозга, DRN – дорзальные ядра шва, DPGi – парагигантоклеточное ретикулярное ядро (дорзальный отдел), GiV – гигантоклеточное ретикулярное ядро (вентральная часть), LC – голубое пятно, LDT – латеродорзальное тегментальное ядро, LH – латеральный гипоталамус, MPO – медиальная преоптическая область, PFC – префронтальная кора, PPT – педункулопонтинные тегментальные ядра, PH – задний гипоталамус, SLD – сублатеродорзальное тегментальное ядро, TMN – туберомамиллярные ядра, TNC – комплекс ядер тройничного нерва, VLPO – вентролатеральная преоптическая область, VTA – вентральная тегментальная область покрышки среднего мозга, vPAG/dDPMе – вентролатеральное околосредное серое вещество/дорзальная область глубинных ретикулярных ядер среднего мозга, АХ – ацетилхолин, ДА – дофамин, ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, гипокрет. – гипокретины 1 и 2 (орексины А и В), глут. – глутамат, МСГ – меланостимулирующий гормон, НЭ – норэпинефрин (норадреналин), серот. – серотонин. 1 – структуры, регулирующие бодрствование, 2 – структуры, активные в бодрствовании и быстрой фазе сна, 3 – структуры, обеспечивающие признаки медленноволновой фазы сна, 4 – структуры, регулирующие только быструю фазу сна.

ние относятся к таламическому отделу восходящей ретикулярной активирующей системы. Именно отсюда восходящие активирующие импульсы поступают в кору. Основным нейромедиатором таламокортикальной системы активации является глутамат.

Медиальный мозговой пучок, который начинается от моноаминергических нейронов ствола и заднего гипоталамуса, норадренергических нейронов синего пятна, серотонинергических нейронов дорзальных и медиальных ядер шва, дофаминергических нейронов вентральной части серого вещества вокруг Сильвиева водопровода (ventral periaqueductal gray matter) и гистаминергических нейронов туберомамиллярных ядер гипоталамуса, идет в обход таламуса. Он проходит через латеральный гипоталамус и базальные отделы переднего мозга и отсюда достигает корковых нейронов. В коре восходящие аксоны нейронов вышеуказанных отделов головного мозга образуют густую диффузную сеть, благодаря чему вызывают активацию коры в периоды бодрствования и обеспечивают выполнение тех сложных задач, которые организм млекопитающих должен решать в этом функциональном состоянии. Разрушение восходящей активирующей системы вызывает у млекопитающих развитие глубочайшего сна и даже кому.

Рассмотрим основные нейромедиаторные системы, обеспечивающие инициацию и поддержание бодрствования у млекопитающих.

### 1.1.1. Глутамат

Известно, что почти 75% возбуждающих синапсов в ЦНС являются глутаматергическими. Поэтому неудивительно, что этот нейромедиатор играет важную роль в регуляции цикла бодрствование-сон, участвуя, в первую очередь, в механизмах обеспечения бодрствования [39, 61]. Показано, что прицельные микроинъекции глутамата в головной мозг млекопитающих усиливает у них реакцию пробуждения [55, 61].

Глутамат в качестве нейротрансмиттера определяется иммуногистохимическими методами преимущественно в эволюционно более молодых отделах головного мозга: неокортексе и неостриатуме. Проекция неокортикальных глутаматергических нейронов поступает в стриатум, таламус, черную субстанцию, вентральную тегментарную область, стволые структуры и т.д. [39]. Активирующие импульсы к коре идут в виде двух потоков: один из них дорзальный, другой – медиальный. Первый представлен волокнами восходящей активирующей ретикулярной системы. Его волокна прерываются в неспецифиче-



ских интраламнарных ядрах таламуса и ядрах средней линии. Уже из таламуса волокна направляются к коре. Эти возбуждающие волокна глутаматергические. Вентральный активирующий поток идет в обход таламуса. Он является преимущественно моноаминергическим и проходит через латеральный гипоталамус и базальные отделы переднего мозга.

Проекции от ретикулярной формации среднего мозга к таламусу также являются глутаматергическими [85, 186, 187]. Глутамат действует на таламические нейроны, возбуждая активность релейных таламокортикальных интернейронов и подавляя активность нейронов таламического отдела ретикулярной формации. Глутаматергические проекции обнаруживаются также в базальных отделах переднего мозга (BF). Основным источником этих проекций являются ретикулярная формация нижележащих отделов ствола мозга, LC, ядра шва, PPT и LDT [46]. Глутаматергические проекции от ретикулярной формации моста обеспечивают развитие мышечной атонии, которая является ведущим признаком быстрого фазы сна млекопитающих [95, 108, 146]. Введение глутамата и его агонистов в перечисленные области вызывает активацию нейронов, тогда как антагонисты, наоборот, подавляют их активность. Все это свидетельствует о том, что глутаматергическая система влияет на цикл бодрствование-сон многопланово: с одной стороны, она активна в состоянии бодрствования, с другой стороны, активация глутаматергических структур в области ретикулярной формации моста обеспечивает некоторые признаки быстрого фазы сна, в частности – формирование мышечной атонии.

В зависимости от функционального состояния организма уровень глутамата изменяется в разных отделах головного мозга по-разному. Так, в периоды бодрствования и быстрого фазы сна содержание глутамата в коре мозга возрастает, а во время медленноволновой фазы сна (МФС) – снижается [44, 61]. Благодаря использованию микроинъекционной техники было показано, что глутамат действует в пределах структур LDT/PPT [55, 56], в ретикулярной формации моста [95, 146] и в медиальных областях ретикулярной формации продолговатого мозга (Рис. 1). Эти области мозга известны как модуляторы пробуждения и быстрого фазы сна. Глутаматергические нейроны вышеперечисленных областей усиливают возбуждающие эффекты ретикулярных нейронов моста [86]. Интересно, что синергичное взаимодействие в области моста глутамат- и холинергической систем [55, 107, 108] потенцирует состояние каталепсии [59].

Глутаматные рецепторы подразделяются на два подтипа: ионотропные и метаботропные [39]. Рецепторы первого подтипа, включающие NMDA- (*N*-methyl-D-aspartate), AMPA- ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) и каинатные рецепторы, связаны с ионными каналами, которые при действии глутамата открываются, обеспечивая генерацию потенциалов действия. Метаботропные рецепторы не обеспечивают непосредственно активации ионных каналов. Они связаны с G-белками в мембране клеток и влияют на состояние ионных каналов и/или модифицируют состояние ионотропных рецепторов посредством изменения клеточного метаболизма [61]. С активностью NMDA-рецепторов связывают

дозозависимые эффекты глутамата в цикле бодрствование-сон: высокие дозы глутамата увеличивают долю бодрствования, а низкие – долю быстрого фазы сна [55, 56]. Известно, что некоторые обезболивающие средства, например кетамин, блокируя NMDA-рецепторы глутамата, подавляют глутаматергическую передачу и создают возможность формирования торможения в ЦНС, особенно в коре головного мозга [212]. Другие анестетики (галотан, изофлюран, тиопентал), являющиеся антагонистами как NMDA-, так и AMPA-рецепторов, также оказывают тормозные и обезболивающие эффекты [44, 187].

Иммуногистохимические исследования содержания NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата в стрипатуме, осуществленные в условиях депривации сна и в период восстановительного постдепривационного сна [16, 17], показали, что на фоне 6-часовой депривации сна происходит достоверное увеличение уровня этих рецепторов как в телах нейронов стрипатума, так и в приходящих кортикостриатных путях, которые пронизывают всю область хвостатого ядра (рис. 2). На фоне постдепривационного сна, когда имеет место феномен «отдачи сна» в виде увеличения в цикле бодрствование-сон доли сна (медленноволновой фазы сна на 10–15%, быстрого фазы – 4–5%) по сравнению с фоновым уровнем [23], выраженность иммуногистохимической реакции на AMPA-рецепторы восстанавливалась до исходных величин. Выявленность же NMDA-рецепторов на фоне постдепривационного сна продолжала увеличиваться, и спустя 2–3 часа после окончания депривации она оказывалась вдвое выше фонового уровня. Полученные данные могут свидетельствовать о разнонаправленном характере участия AMPA- и NMDA-рецепторов в процессах восстановительного постдепривационного сна.

### 1.1.2. Ацетилхолин

Количество холинергических нейронов в мозге млекопитающих по отношению к общему числу нейронов с иной медиаторной специфичностью составляет менее 10–15%. При этом большинство холинергических клеток сосредоточено в ядрах черепномозговых нервов (глазодвигательного, тройничного, лицевого, слухового, блуждающего и подъязычного) и в спинном мозге (передний рог и интеромедиолатеральный столб). На этом уровне основная роль холинергической системы заключается в реализации моторных и рефлекторных реакций в нервной системе [110, 205].

Большая популяция холинергических нейронов также представлена в педункулопонтинном (PPT) и латеродорзальном (LDT) тегментальных ядрах моста. Аксоны этих ядер формируют дорзальный холинергический путь, который, благодаря наличию нескольких ответвлений, иннервирует моторные, ассоциативные и неспецифические ядра таламуса, коленчатые тела и ряд структур среднего мозга и моста, обеспечивая активацию этих структур в течение бодрствования и быстрого фазы сна [79, 109, 205]. Основными рецепторами на терминалях LDT-PPT являются мускариновые рецепторы второго типа (M2). Показано, что введение антагонистов M2-рецепторов микродиализом модулирует выброс ацетилхолина в ретикулярной формации моста [110, 111]. Холинергический сигнал, исходящий из LDT/PPT и базальных отделов переднего мозга, вызывает

кортикальную десинхронизацию, которая характерна для бодрствования и быстроволнового сна. Следует подчеркнуть, что нейроны LDT/PPT разделены на две группы: одна из них максимально активна в периоды как бодрствования, так и быстроволнового сна, а другая разряжается только в периоды бодрствования. Введение холиномиметиков в области моста или электрическая стимуляция этой области вызывают увеличение представленности в цикле бодрствование-сон не только бодрствования, но и быстроволновой фазы сна. На фоне этих воздействий в мозге увеличивается количество эндогенного ацетилхолина [110, 111].

Холинергические клетки локализованы также в преоптическом поле, связанном с пириформной корой, а также в базальном ядре Мейнерта, энтопедункулярном ядре, скорлупе, хвостом ядра и перегородке – структурах, проецирующихся на гиппокамп и поясную кору [179, 187, 205]. В коре головного мозга холинергические аксоны оканчиваются в слое I и на нейронах IV и V слоев. Заметим, что холинергическая система переднего мозга является не только источником активации, поддерживающей бодрствование. Она также обеспечивает высвобождение ацетилхолина в локальных участках коры, которые реагируют на стимулы, связанные с подкреплением (локальную реакцию на значимые стимулы). Холинергические проекции на кору и гиппокамп опосредуют и основные когнитивные процессы [110, 111].

Известно [74, 85, 89, 111], что усиление разрядов холинергических нейронов переднего мозга положительно коррелирует с гамма- и тета-волнами на ЭЭГ, которые характерны для бодрствования и быстроволнового сна. ЭЭГ-активацию можно вызвать также инъекциями агонистов глутамата, норадреналина, гистамина, гипокретина, а подавить ее можно введением ГАМК и ацетилхолина. Последний блокирует быструю десинхронизированную активность через M2-ауторецепторы. Блокада мускариновых рецепторов типа M2 атропином или скополамином обуславливает значительное увеличение медленноволновой активности на ЭЭГ во время поведенческого бодрствования. Подобный симптом диссоциации поведенческих и ЭЭГ-проявлений на фоне бодрствования наблюдается у больных болезнью Альцгеймера, у которых имеет место дегенерация холинергических систем базальных отделов переднего мозга.

### 1.1.3. Дофамин

Дофамин хорошо известен своей ролью в регуляции таких поведенческих реакций как локомоции, обеспечение подкрепляющего поведения, модуляция сенсорной перцепции (зрительной и обонятельной), сексуального и аффективного поведения млекопитающих [22, 45, 128, 131, 204, 211]. Дофаминергическая система задействована в процессах обучения и памяти, а также в контроле терморегуляторного поведения и питания, то есть в процессах, связанных с гипоталамической регуляцией автономных функций [74]. Дофамин необходим для осуществлении реакции пробуждения на фоне сна, а также для поддержания мотивационного и эмоционального поведения во время бодрствования. Все вышеперечисленные функции осуществляются, главным образом, благодаря дофаминсодержащим нейронам нигростриатной и мезолимбической областей (группа ядер A8–A10)

и посредством широкой распространенности дофаминергических волокон и рецепторов в ЦНС (рис. 1).

Дофамин синтезируется в нейронах из ароматической аминокислоты тирозина, который трансформируется при посредстве фермента тирозингидроксилазы в L-ДОФА (3,4-диоксифенилаланин) и далее, в результате реакции декарбоксилирования с помощью фермента ДОФА-декарбоксилазы, в дофамин. Дофамин присутствует практически у всех представителей животного мира, как первичноротых, так и вторичноротых – вплоть до высших позвоночных [98, 177, 178, 204, 211]. У позвоночных снижение синтеза дофамина или его дефицит в ЦНС угнетают двигательную активность животных, при этом резко увеличивается интенсивность стереотипных реакций. Микроинъекции дофамина в хвостатое ядро и миндалину, наоборот, способствуют повышению моторной активности [47]. В дофаминергических нейронах вентрального околосредового серого вещества (VPAG) при пробуждении выявляется белок c-Fos – продукт экспрессии гена c-fos, относящегося к числу генов непосредственного раннего ответа. Повреждение этих нейронов ведет к увеличению суммарной продолжительности медленноволновой и быстроволновой фаз сна в цикле бодрствование-сон животных [128].

Дофаминовая нейротрансмиссия нарушается при ряде заболеваний, таких как болезнь Паркинсона (здесь имеет место заметное снижение уровня дофамина), злоупотребление наркотиками, различные аффективные состояния и шизофрения, при которых, наоборот, уровень дофамина повышен [10, 37, 94, 194]. У таких больных имеют место серьезные нарушения цикла бодрствование-сон в виде чрезмерной дневной сонливости [208], нарушений временных параметров и структуры быстроволновой фазы сна [113, 197, 144]. Это может указывать на то, что дофаминергическая нейромедиаторная система участвует в регуляции не только бодрствования, но и сна. Действительно, исследования с применением агонистов и антагонистов дофамина обнаружили, что неспецифические агонисты дофамина в малых дозах вызывают у взрослых млекопитающих сон, тогда как в больших дозах они предотвращают его развитие. Противоположные по характеру, но также двухфазные дозозависимые эффекты обнаруживаются на фоне применения антагонистов дофаминовых рецепторов [84, 121, 131, 175].

Высокая плотность дофаминсодержащих структур обнаруживается не только в нигростриатных и мезолимбических областях, но и в гипоталамусе млекопитающих – области A12-A14 [18, 22, 98, 175]. При этом большинство дофаминсодержащих клеток паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса идентифицируются как нейросекреторные клетки, имеющие отношение к синтезу и выбросу гормонов. Значительно меньшее число дофаминсодержащих клеток гипоталамуса идентифицированы как нейроны, участвующие только в передаче нервных сигналов [18, 22]. Непосредственное введение дофамина в гипоталамус кошки вызывает снижение реакции избегания и интенсивности условных рефлексов. Такой же эффект наблюдается при введении этого вещества в желудочки мозга. При этом, несмотря на вызванное дофамином угнетение двигательной активности животного, мышечный тонус у них не изменяется.

К настоящему времени обнаружены две основные группы рецепторов дофамина: тип D1 (включает D1- и D5-рецепторы) и тип D2 (включает D2-, D3-, D4-рецепторы) [84, 98, 178, 204]. Показано, что введение селективных агонистов D1-рецепторов дофамина вызывает у крыс поведенческое пробуждение, увеличивает в цикле бодрствование-сон долю бодрствования и редуцирует сон (медленноволновая и быстроволновая фазы сна). Введение агонистов D2-рецепторов дофамина имеет двухфазный эффект: низкие дозы редуцируют бодрствование и увеличивают долю сна (медленноволновая и быстроволновая фазы сна), а высокие дозы действуют наоборот [131]. Выявлено также, что длительное применение агониста D2-рецепторов апоморфина может привести к расстройствам мышления, галлюцинациям и мании преследования, то есть к симптомам, сходным с теми, какие возникают при некоторых формах шизофрении. Существуют данные о том, что агонисты D3-рецепторов дофамина вызывают сонливость и сон у лабораторных животных и у человека [84, 178].

С учетом того факта, что в настоящее время сравнительно мало известно о влиянии дофамина на цикл бодрствование-сон у молодых млекопитающих, у которых дофаминергическая система еще не достигла дефинитивного уровня развития, нами было исследовано влияние агонистов и антагонистов дофамина на цикл бодрствование-сон у 30-дневных крысят [11, 13]. У этих животных цикл бодрствование-сон в целом уже сформирован [1]. В отличие от взрослых крыс, у крысят в цикле бодрствование-сон обнаружена высокая представленность состояния обездвиженности типа каталепсии, которое проявлялось при переходе животных от бодрствования ко сну, а также и на фоне самого бодрствования. Впервые появляясь у крысят в возрасте 20–30 суток, каталепсия составляла у них 8–10% от всего цикла бодрствование-сон и исчезала из него в двухмесячном возрасте [1, 2].

Внутрибрюшинное введение крысятам апоморфина, являющегося агонистом D1- и D2-рецепторов, в дозе 0,05 мг/кг первоначально вызывало резкое увеличение локомоторной, поисковой и ориентировочной активности. Животные часто подходили к пище, однако не ели, а лишь стереотипно двигали челюстями, имитируя грызение. Позже двигательная стереотипия усиливалась и становилась более генерализованной – появлялось стереотипное вращение. Через 30 мин. после инъекций в поведении крысят начинали проявляться эпизоды застываний продолжительностью от 15 до 20 сек., которые к концу первого часа опыта увеличивались до 4–20 мин. Через 70–80 мин. после введения апоморфина у крысят возникали груминговые реакции, после чего они начинали есть и пить, а позже засыпали. Вызванное апоморфином первоначальное непрерывное чередование состояний бодрствования и каталепсии сменялось поверхностной МФС. Первые кратковременные эпизоды быстроволновой фазы сна удавалось зарегистрировать только после первого длительного эпизода глубокой МФС в начале второго часа после инъекции препарата. К концу второго часа наблюдалось существенное увеличение доли медленноволнового и особенно быстроволнового сна. При этом количество бодрствования и времени каталептической стадии заметно сокращалось.

Введение месячным крысятам галоперидола (антагонист D2-рецепторов) сопровождалось сокращением времени бодрствования, укорочением латентных периодов сна, увеличением продолжительности и глубины медленноволновой фазы сна. Структура сна изменялась мало: в ней присутствовали поверхностная и глубокая стадии медленноволновой фазы сна, а также быстроволновой фазы сна. Вместе с тем, доминирующим состоянием в цикле бодрствование-сон становилось состояние глубокого медленноволнового сна. Возможно, что блокада D2-рецепторов способствует у крысят активации сон-индуцирующих систем головного мозга. В целом эффекты агонистов и антагонистов дофамина демонстрируют, что дофаминергическая система у молодых крыс может косвенным образом участвовать в организации цикла бодрствование-сон, активируя не только системы, обеспечивающие бодрствование, но и системы, связанные с регуляцией медленноволновой фазы сна.

Иммуногистохимические исследования содержания маркерного фермента катехоламинергических нейронов, тирозингидроксилазы, в телэнцефальных (хвостатое ядро), мезэнцефальных (черная субстанция) и диэнцефальных (супраоптическое и паравентрикулярные ядра гипоталамуса) структурах головного мозга у взрослых крыс и крысят в условиях 6-часовой депривации сна и в период постдепривационного сна [13–15] показали (рис. 2), что количество материала с иммунореактивностью тирозингидроксилазы в хвостатом ядре достоверно снижается на фоне депривации, а во время постдепривационного сна уровень тирозингидроксилазы восстанавливается до исходных величин [14]. У крыс был проведен также анализ выраженности материала с иммунореактивностью D1- и D2-рецепторов в условиях депривации сна и в постдепривационный период [11, 16]. Установлено, что выраженность D1- и D2-рецепторов на фоне депривации сна возрастает, что может косвенно свидетельствовать об активации этих рецепторов в условиях форсированного бодрствования (рис. 2). Во время постдепривационного сна, когда уровень тирозингидроксилазы возвращался к исходным величинам, дофаминовые рецепторы вели себя неоднозначно: выраженность D1-рецепторов в стриатуме снижалась и возвращалась к исходным значениям, тогда как выраженность D2-рецепторов продолжала увеличиваться. Выращенность D1- и D2-рецепторов в диэнцефальных отделах головного мозга снижалась в условиях депривации сна и восстанавливались в постдепривационный период. Таким образом, по характеру своей иммуногистохимической реакции D1- и D2-рецепторы переднемозговых отделов отвечали на депривацию сна подобно AMPA- и NMDA-рецепторам глутамата соответственно. Известно, что стриатарные структуры получают не только глутаматергические, но и дофаминергические проекции [37]. Несмотря на то, что глутаматергические и дофаминергические афференты в стриатуме не имеют прямого контакта друг с другом, все же ионотропные глутаматные рецепторы в стриатуме связаны с регуляцией содержания внеклеточного дофамина. Показано, что введение антагониста глутамата кинурената вызывает снижение уровня внеклеточного дофамина в стриатуме [145]. Сходные результаты были получены и при исследовании нейронов черной субстанции. Введение инги-



битора NMDA-рецепторов подавляет стрессиндуцированный выброс дофамина в данной структуре [47]. Можно предположить, что глутаматные рецепторы управляют высвобождением дофамина.

#### 1.1.4. Норадреналин

Норадреналин образуется в нейронах из дофамина под действием дофамин-бета-гидроксилазы.

Норадреналинсодержащие нейроны располагаются преимущественно в латеральной части покрышки ствола мозга (группа ядер A1-A7) и в области диэнцефалона (группы A11-A13) [85, 132]. Существенное место в норадренергической системе занимают нейроны голубого пятна (*locus coeruleus*- LC, A6). Близко к этой структуре располагается группа клеток A4. Проекция норадренергических нейронов формируют две восходящие проекционные системы: дорзальную – от A4 и A6 к мозжечку, таламусу, гиппокампу и коре головного мозга, и вентральную – от A1, A2, A5 и A7 к преоптической области гипоталамуса (рис. 1). Нисходящие проекции норадренергических нейронов достигают спинного мозга.

В настоящее время хорошо изучено влияние LC на цикл бодрствование-сон. Большинство нейронов LC являются норадренергическими, но около 25% – дофаминергическими. В пределах этой структуры обнаружены также нейроны, содержащие серотонин. Показано, что клетки этой области интенсивно разряжаются в периоды бодрствования, снижают свою активность при переходе к дремоте, замедляют ее в медленноволновой фазе сна и вовсе прекращают ее в быстроволновой фазе сна [34]. Норадренергическая нейромедиаторная система латеродорзальных (LDT) и педункулопонтинных (PPT) тегментальных ядер млекопитающих обеспечивает поддержание тонической активации коры в состоянии бодрствования, а также участвует в регуляции быстроволновой фазы сна [79, 110]. Норадренергические нейроны участвуют в работе систем поощрения (центр удовольствия) и регуляции настроения, а также активно функционируют в период сновидений.

Норадреналин действует на три типа рецепторов:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  и  $\beta$ .  $\alpha_1$ -рецепторы обнаруживаются на нейронах базальных отделов переднего мозга и других областей, которые индуцируют бодрствование. Локализованные на норадренергических и холинергических нейронах ствола головного мозга  $\alpha_2$ -рецепторы обеспечивают подавляющие эффекты норадреналина на сон [209].  $\beta$ -рецепторы норадреналина модулируют активность мозга через блокаду гиппокампальных и корковых нейронов [34, 75]. Антагонисты  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -рецепторов увеличивают в цикле бодрствование-сон кошку долю быстроволновой фазы сна [78, 100].

#### 1.1.5 Серотонин

Серотонинергическая система образована ядрами шва, которые объединены в понто-бульбарный задний (группа ядер B1-B5) и мезэнцефалический передний (B6-B9) комплексы [20, 126-128, 181]. Нейроны заднего комплекса ядер посылают свои аксоны преимущественно в каудальной направлении к понто-бульбарной ретикулярной формации, мозжечку, сенсорным и моторным ядрам черепно-мозговых нервов и в спинной мозг. Нейроны передней (ростральной) группы ядер шва связаны главным образом со структурами мезэнцефалона, диэнцефалона и телэн-

цефалона (черная субстанция, неспецифические ядра таламуса, гипоталамус, базальные ганглии, кора головного мозга).

В 70-е годы серотонину приписывали сон-индуцирующее действие [89]. Так, электростимуляция переднего комплекса ядер шва вызывала развитие медленноволновой фазы сна. Повреждения серотонинсодержащей области ядер шва или блокада синтеза серотонина парахлорфенилаланином приводили к длительной бессоннице у животных [81, 195]. Вместе с тем, было установлено, что при увеличении концентрации серотонина в мозге при введении животным его предшественника 5-окситриптофана наблюдается чрезвычайное возбуждение, тремор, нарушение координации и т.д. [123, 195]. Было выявлено также, что серотонинергические нейроны дорзальных ядер шва (DRN) весьма активны в состоянии бодрствования, замедляют свою импульсацию в медленноволновом сне и совершенно замолкают в периоды быстроволнового сна [198]. Локальное охлаждение DRN способствует увеличению в цикле бодрствование-сон медленноволновой и быстроволновой фаз сна, при этом доля бодрствования резко сокращается [48]. Поэтому в настоящее время полагают, что серотонин оказывает модулирующее влияние на цикл бодрствование-сон, участвуя в регуляции процессов засыпания и запуска быстроволновой фазы сна [128, 164]. Основная же роль серотонина в организме млекопитающих связана с процессами терморегуляции, сенсорного восприятия, сексуального поведения и регуляции настроения. Журналисты даже окрестили серотонин «гормоном счастья». С нарушением функции серотонинергической системы связывают развитие психических нарушений, проявляющихся депрессией и тревогой. Установлено, что избыток серотонина в мозге ведет к формированию панических настроений, а недостаток – вызывает депрессию. Истощение серотониновой системы префронтальной коры обуславливает поведенческую расторможенность, усиливает агрессивное поведение и импульсивность. Снижение уровня метаболизма серотонина в стволовых структурах и префронтальной коре у человека считают одним из механизмов формирования суицидального поведения.

Выделяют семь подтипов метаболитных рецепторов серотонина (5-гидрокситриптамина): 5-HT<sub>1</sub>-7 [148, 180, 181]. Из них к типу 5-HT<sub>1</sub> относят подтипы 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> и 5-HT<sub>1D</sub>. Они подавляют аденيلاتциклазу. Действие серотониновых рецепторов типа 5-HT<sub>2</sub>, который включает в себя подтипы 5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>2C</sub>, связано с активацией фосфолипазы C. Кроме того, существуют ионотропные рецепторы серотонина (5-HT<sub>3</sub>). Установлено, что агонисты 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов способствуют развитию сна у человека [124, 126, 171]. Для мышей, нокаутных по 5-HT<sub>1A</sub>- или 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторам, характерно увеличение в цикле бодрствование-сон доли быстроволновой фазы сна по сравнению с показателями быстроволнового сна у диких мышей. [38]. Введение диким мышам агонистов 5-HT<sub>1A</sub>- или 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов вызывает уменьшение общей длительности быстроволновой фазы сна. Системные введения крысам агонистов 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>1B</sub>-, 5-HT<sub>2A/2C</sub>- или 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов приводят к увеличению в цикле бодрствование-сон доли бодрствования при уменьшении суммарной продолжительности медленновол-

новой и быстроволновой фаз сна. С другой стороны, микродиализная перфузия или прямое вливание агонистов 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов в DRN, где имеется большое количество 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов, расположенных на дендритах и телах нейронов, значительно увеличивает представленность в цикле бодрствование-сон быстроволновой фазы сна [127].

К конкурентным антагонистам серотонина относятся такие психомиметические средства, как морфин и производные лизергиновой кислоты (ЛСД, диgidроэрготамин, иохимбин). Антагонистами серотонина являются также такие галлюциногены, как мескалин и марихуана [128, 181].

Селективный антагонист 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов р-MPP<sub>1</sub> вызывает у крыс уменьшение доли быстроволновой фазы сна в цикле бодрствование-сон [180]. Введение в латеротегментальные ядра крыс антагонистов 5-HT<sub>1A</sub>- или 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов вызывает увеличение доли бодрствования и снижение количества сна в цикле бодрствование-сон животных, но при этом доля быстроволновой фазы сна увеличивается [130, 125].

Антагонисты 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов (ритансерин, серинол) вызывают у крыс резкое повышение медленноволновой активности, увеличение медленноволновой фазы сна, редукцию быстроволнового сна и снижение уровня бодрствования [126]. В цикле бодрствование-сон мышей, нокаутных по 5-HT<sub>2C</sub> рецепторам, доля бодрствования заметно превосходит показатели бодрствования у контрольных диких особей [64].

#### 1.1.6. Гистамин

Еще одна активирующая система головного мозга, которая обеспечивает регуляцию цикла бодрствование-сон млекопитающих, представлена гистаминергическими нейронами туберомамиллярных ядер (TMN) вентролатерального отдела заднего гипоталамуса (рис. 1) [149, 192, 202]. Удаление заднего гипоталамуса вызывает у животных продолжительное состояние сна [58]. Гистаминергические нейроны TMN получают афферентные входы от нейронов вентролатеральной области гипоталамуса (VLPO) и холинергических клеток BF [122, 147]. Показано, что нейроны TMN активны в бодрствовании, медленно разряжаются в медленноволновой фазе сна и практически молчат в быстроволновой фазе сна [185, 202]. Вместе со структурами стволовых отделов головного мозга туберомамиллярные ядра гипоталамуса посылают волокна к таламусу, который ответственно, с одной стороны, за кортикальную активацию, а с другой, обеспечивает запуск синхронизации ЭЭГ и участвует в формировании сонных веретен [187]. Постсинаптические гистаминергические рецепторы, вызывающие пробуждение, относятся к группе H<sub>1</sub>-рецепторов. Афференты гистаминергических нейронов проецируются к большинству ядер, участвующих в генерации бодрствования: норадренергическим ядрам LC и холинергическим нейронам BF [147]. Показано, что введение гистамина кошкам вызывает у них продолжительное бодрствование, и эти эффекты блокируются предварительным введением подопытным животным антагонистов H<sub>1</sub>-или H<sub>2</sub>-рецепторов [101]. Здесь уместно вспомнить о снотворных эффектах большинства антигистаминных препаратов.

#### 1.1.7. Гипокретин-1 и -2 (орексины А и Б)

Пептиды гипокретин-1 и-2 (Hcr1, -2) (орексины А и Б), вырабатываемые нейронами латерального и медиолатерального гипоталамуса, открыты сравнительно недавно [153, 166]. Орексины их назвали в связи тем, что тела гипокретинсодержащих нейронов найдены вблизи пищевого центра гипоталамуса и оказались тесно связанными с пищевым поведением [166, 174]. Введение этих веществ в желудочки мозга крыс стимулировало у последних усиление аппетита. Эти пептиды состоят из 33 (гипокретин-1) или 28 (гипокретин-2) аминокислотных остатков. Гипокретинсодержащие нейроны весьма немногочисленны и располагаются в заднелатеральной и дорсомедиальной области гипоталамуса [165, 167]. Они имеют обширную сеть сильно ветвящихся аксонов, идущих ко всем основным активирующим структурам головного мозга. В частности, они иннервируют холинергические ядра BF, PPT и LDT, гистаминергические TMN ядра, норадренергические клетки LC, дофаминергические ядра VTA и черной субстанции [32, 92, 168, 192, 210]. В мозге млекопитающих обнаружено два типа рецепторов к орексины: Hcr1 и Hcr2. Оба типа рецепторов активируются обоими гипокретиными, но Hcr2-рецепторы в 10 раз более чувствительны к Hcr2, чем к Hcr1 [166].

Внутрижелудочковое введение гипокретинов и их агонистов вызывало увеличение в цикле бодрствование-сон крыс состояния бодрствования и подавляло сон [25, 193]. Хотя гипокретинергическая система обычно поддерживает бодрствование, она участвует также и в регуляции медленноволновой фазы сна. Происходит это за счет того, что она активирует активность ГАМК-ергических нейронов VLPO, которые, как известно, подавляют практически большую часть активирующих систем головного мозга [99, 168]. Регуляция сна гипокретиными осуществляется также через систему активации сомногенных серотонинергических ядер шва [174, 192]. Сниженное содержание гипокретинов в спинномозговой жидкости было обнаружено у больных нарколепсией, фенилкетонурией и при некоторых онкологических заболеваниях, связанных с гиперсомниями [27, 139, 153, 188]. Удаление гипокретинсодержащих клеток из области латерального гипоталамуса вызывает у крыс гиперсомнию, которая напоминает по своему характеру сон больных нарколепсией. Как известно, у этих больных имеет место редукция 85–95% гипокретинсодержащих нейронов латерального гипоталамуса и глиоз этого отдела мозга. Следует подчеркнуть, что у животных с удаленным латеральным гипоталамусом наряду с повышенной сонливостью отмечено увеличение доли быстроволновой фазы сна [68]. У мышей, у которых конституционно отсутствуют гипокретинные гены, также как у больных нарколепсией, на фоне бодрствования отмечаются эпизоды внезапной неподвижности, напоминающие приступы катаплексии [50]. Связано это с тем, что гипокретины, благодаря своим связям с активирующими структурами головного мозга, в том числе с дофаминергическими, участвуют в поддержании двигательной активности и мышечного тонуса [32, 166, 168, 174].

В следующей части обзора будут рассмотрены нейромедиаторы, которым принадлежит ведущая роль в регуляции медленноволновой и быстроволновой фаз сна.



## 1.2. Нейрохимические механизмы регуляции медленноволновой фазы сна

При исследовании мозга больных, погибших от вирусного летаргического энцефалита, эпидемия которого поразила Европу и США во время Первой мировой войны, было выявлено, что вызванная вирусом энцефалита патология в области гипоталамуса приводит к появлению у людей пролонгированной бессонницы [58]. В 1931 году Гесс [77] обнаружил, что электрическое раздражение ограниченного участка вентромедиального гипоталамуса, имеющего обширные связи со средним мозгом и корой больших полушарий, вызывает развитие сна. Он выдвинул гипотезу об активной природе сна и о центрах сна и бодрствования в этой мозговой структуре. В дальнейшем было показано, что в преоптической области гипоталамуса действительно локализованы нейроны, необходимые для запуска и поддержания сна. Эту область мозга относят в настоящее время к числу важнейших гипногенных центров [9, 119, 182, 205]. С началом сна нейроны преоптической области начинают постепенно тормозить все звенья системы пробуждения. При этом подавление систем активации во время сна является процессом ступенчатым и хорошо скоординированным, сбалансированным и регулируется благодаря взаимодействию большого числа медиаторных, гормональных и клеточных систем, которые обладают способностью модулировать активность гипногенных центров и таким образом осуществлять контроль времени сна и его продолжительность [35, 36, 85–87, 187].

Особо важную роль в осуществлении гипногенных влияний играют вентролатеральное (VLPO) и срединное (MnPO) преоптические ядра переднего гипоталамуса. Нейроны VLPO активируются во время сна [173]. В этой области в период сна иммуногистохимически были обнаружены продукты активации генов *c-fos* [141]. В MnPO была выявлена дополнительная популяция нейронов, в которых гены *c-fos* активировались только после депривации сна – в периоды «отдачи сна» [154, 190]. Предполагают, что нейроны VLPO ответственны за индукцию сна, тогда как нейроны MnPO ответственны за гомеостатические реакции во время сна [141]. Двухсторонние разрушения VLPO и MnPO вызывают у крыс глубокую и продолжительную бессонницу, поскольку животные теряют способность длительно поддерживать состояния медленноволнового сна [104]. Следует подчеркнуть, что двухсторонние разрушения VLPO и MnPO не препятствуют переходу животных в сон, но у них в цикле бодрствование-сон наблюдается резкое уменьшение количества медленноволнового сна.

Рассмотрим более подробно вопрос о том, каким нейрохимическим агентам принадлежит ведущая роль в медиаторной и гуморальной регуляции медленноволнового сна.

### 1.2.1. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)

ГАМК является одним из главных тормозных нейромедиаторов в нервной системе млекопитающих [87, 90, 205]. Она содержится в 20–40% нервных окончаниях в различных областях мозга. Действие ГАМК в ЦНС осуществляется через ионотропные (ГАМК<sub>A</sub>) и метаботропные (ГАМК<sub>B</sub>) группы рецепторов. Рецепторы, относящиеся к группе ГАМК<sub>A</sub>, управляют каналами для ионов хлора. Рецепторы группы

ГАМК<sub>B</sub> через G-белки и систему внутриклеточных мессенджеров влияют на каналы для ионов калия. ГАМК-ергическая система мозга играет чрезвычайно важную роль в регуляции не только медленноволновой [90, 187, 205], но и быстроволновой фаз сна [40, 108, 140]. ГАМК-ергические нейроны, обеспечивающие формирование и регуляцию длительности медленноволновой фазы сна, расположены в VLPO и MnPO гипоталамуса, а также в ядрах базальной области переднего мозга [205]. Наши исследования динамики иммунореактивности рецепторов ГАМК в стриатуме крыс в цикле бодрствование-сон обнаружили сопряжение медленноволновой фазы сна именно с активацией ГАМК-ергической системы [17]. Так, на фоне форсированного бодрствования животных в условиях депривации сна было выявлено уменьшение оптической плотности, соответствующей и рецепторам типа ГАМК<sub>A</sub>, и рецепторам типа ГАМК<sub>B</sub> (рис. 2). На фоне постдепривационного восстановительного сна возрастало количество иммунореактивного материала, соответствующего рецепторам типа ГАМК<sub>A</sub>.

В преоптических областях гипоталамуса ГАМК локализована с другим тормозным нейромедиатором, пептидом галанином, который усиливает и пролонгирует действие ГАМК [106, 172, 189, 190]. Окончания ГАМК-ергических нейронов VLPO обнаруживаются на нейронах всех активирующих систем мозга, обеспечивая участие VLPO в торможении их активности. В свою очередь, на нейронах VLPO оканчиваются аксоны гистаминергических нейронов из TMN, гипокретинергических из LH, серотонинергических из DRN, норадренергических из LC и холинергических из LDT, PPT и BF [29, 63, 69, 103, 105, 106, 172, 173, 185].

В периоды бодрствования активность ГАМК-ергических нейронов VLPO и MnPO подавлена за счет функционирования норадренергических и холинергических входов. С началом сна происходит возбуждение указанных ГАМК-ергических нейронов, в результате чего деятельность активирующих систем мозга подавляется и происходит блокада поступления сенсорных импульсов к коре через ядра таламуса. Таламо-кортикальные нейроны являются глутаматергическими, и они, будучи по своей сути активирующими, доставляют информацию к коре и поддерживают кору в состоянии активного тонуса, а организм в целом – в состоянии бодрствования. ГАМК-ергические входы от VLPO и MnPO подавляют работу таламо-кортикальных активирующих нейронов [90, 187]. Дополнительный вклад в такого рода торможение вносят и ретикулярные нейроны самого таламуса, также являющиеся ГАМК-ергическими. Одновременно с подавлением функционирования таламо-кортикальных активирующих нейронов происходит возбуждение нейронов медиальной группы неспецифических ядер таламуса и включается циркуляция импульсов по таламо-кортико-таламическим путям, обеспечиваемая наличием реципрокных возбуждающих и тормозных связей между популяциями глутамат- и ГАМК-ергических нейронов внутри самого таламуса. В результате этих процессов происходит перестройка деятельности нейронных ансамблей коры и таламуса на особую синхронизированную форму функционирования, характерную для медленноволнового сна, что проявляется на ЭЭГ

в виде высокоамплитудных дельта-волн, сигма-активности сонных веретен и К-комплексов [187].

Большинство снотворных препаратов бензодиазепинового ряда увеличивают содержание ГАМК в мозге и ее сродство к ГАМК<sub>A</sub>-рецепторам. Эти препараты способствуют сокращению латентных периодов сна, увеличивают продолжительность второй, третьей и четвертой стадий медленноволновой фазы сна. Однако у людей, употребляющих снотворные препараты этой группы, не возникает ощущения полноценного сна, и они продолжают жаловаться на бессонницу, увеличивая дозу снотворного. Связано это с тем, что систематическое применение снотворных бензодиазепинового ряда приводит к повышению содержания ГАМК в ретикулярной формации моста и к подавлению быстроволновой фазы сна. Недостаточная представленность в цикле бодрствование-сон пациентов быстроволнового сна негативно сказывается на их самочувствии и приводит к жалобам на плохой сон.

Другой тип снотворных препаратов – снотворные циклоимидазопиридинового ряда, например, золпидем, взаимодействуют, главным образом, с рецепторами ГАМК на нейронах гипоталамуса, но не моста. Действие препаратов данного типа, хотя и оказывается более кратковременным, но не нарушает структуру сна и не вызывает зависимости.

### 1.2.2. Глицин

Глицин – аминокислота, которая также считается одним из тормозных нейромедиаторов нервной системы. Он, как правило, уравнивает системы возбуждения и торможения в ЦНС, стимулирует умственную деятельность и способствует снятию реакции на стрессорные воздействия. Распределение и функциональная роль глицина в спинном мозге были впервые исследованы [49, 54] в 1960-е годы – задолго до выявления функциональной роли ГАМК. Долгое время он считался основным тормозным нейромедиатором в ЦНС млекопитающих.

Глицин считается антагонистом ионотропных NMDA-рецепторов глутамата [49]. Обнаружено, что введение глицина пролонгирует сон, особенно его быстроволновую фазу, и способствует снижению температуры тела крыс. Наряду с этим, глицин включен в систему обеспечения такого важного признака быстроволновой фазы сна, как подавление тонуса скелетной мускулатуры [40, 49, 106, 107, 133]. Показано, что введение глицина *per os* или в желудочки мозга уже через 2 часа вызывает увеличение количества медленноволнового сна, при этом значительно редуцируется бодрствование [30, 31]. Известно, что глицин действует в ЦНС через системы глициновых рецепторов, которые принадлежат к семейству цистеиновых рецепторов и обеспечивают передачу тормозных импульсов при осуществлении моторных и сенсорных рефлексов на уровне спинного мозга. Глицинергические синапсы обнаруживаются также в стволовых структурах головного мозга, мозжечке и в сетчатке глаза. Идентифицировано в общей сложности пять типов рецепторов:  $\alpha$ 1-4- и  $\beta$ -рецепторы. Отметим, что рецепторы типа  $\alpha$ 3 обеспечивают торможение поступления нервных импульсов к мотонейронам спинного мозга, что обуславливает падение мышечного тонуса в периоды быстроволнового сна [112].

### 1.2.3. Аденозин

К числу химических соединений, которые оказывают существенное влияние на цикл бодрствование-сон, относится и аденозин. Это вещество нельзя в полной мере отнести к группе нейромедиаторов, однако его роль в регуляции химических процессов в ЦНС и во влиянии на цикл бодрствование-сон очень важна. Аденозин является одним из эволюционно наиболее древних тормозных факторов в организме животных. В ЦНС он образуется в процессе энергетического обмена нейронных и глиальных клеток [155–157]. Тот факт, что аденозин не выделяется в синаптическую щель, не позволяет относить это химическое соединение к группе нейромедиаторов. Вместе с тем, его можно с полным основанием считать тканевым метаболитом, который накапливается в процессе бодрствования и способствует формированию потребности во сне. В связи с этим аденозин считается центральным связующим звеном между энергетической и нейрональной активностью [67, 155]. Хроническое введение аденозина крысам, в частности в ВФ, вызывает увеличение в цикле бодрствование-сон представленности медленноволновой фазы сна [33, 155, 156]. Обнаружено, что на фоне 6-часовой депривации сна уровень аденозина возрастает почти на 200% по сравнению с его базовым уровнем, и он понижается в периоды отдачи сна. Снотворный эффект аденозина связывают с его важной гомеостатической ролью в регуляции продолжительности и глубины МФС [53].

Показано, что снотворный эффект аденозина осуществляется при посредстве метаболитных A1- и A2A-рецепторов [65]. Метаболитные рецепторы аденозина (A1 и A2A) обнаружены не только на нейронах базальных отделов мозга, но и на нейронах других активирующих систем мозга, например на холинергических нейронах LDT и PPT [28, 160]. Аденозин подавляет активность этих нейронов. Он тормозит также активность гипокретинергических нейронов [119, 184]. В настоящее время показано, что кофеин, который используется в качестве психостимулятора и средства против сонливости, является прямым антагонистом аденозиновых рецепторов [83].

Анализ цикла бодрствование-сон у трансгенных мышей показал, что нехватка A1-рецепторов не предотвращает гомеостатическую регуляцию сна [183], тогда как нехватка A2A-рецепторов подавляет ее [199]. Это позволило предположить, что для индукции и последующего поддержания медленноволнового сна важную роль играют не A1-, а A2A-рецепторы. Было показано, что введение агониста A2A-рецепторов в субаракноидальное пространство ростральнее от VLPO увеличивает долю медленноволнового сна и вызывает экспрессию *c-fos* в нейронах VLPO [169, 170]. Это свидетельствует об участии постсинаптических A2A-рецепторов данной области мозга в механизмах снотворного эффекта аденозина.

### 1.3. Нейрохимические механизмы регуляции быстроволновой фазы сна

Основываясь на результатах фармакологических воздействий и анализируя влияние на цикл бодрствование-сон различных перерезок головного мозга, Michel Jouvet еще в 1967 г. предположил, что медленноволновая и быстроволновая фазы сна регулируются различными медиаторными системами и что тонические и фазические компоненты быстроволно-

вой фазы сна также регулируются отдельно – моноаминергическими и холинергическими механизмами [88]. Он показал, что механизмы запуска быстроволнового сна располагаются у кошек в области моста, вокруг синего пятна LC (peri-LC), которая соответствует сублатеродорзальному ядру (SLD) крыс. Записи активности нейронов этой области [118] позволили выделить две популяции нейронов: “REM-on” (предположительно холинергических), повышающих свою активность перед и во время быстроволновой фазы сна, и “REM-off” (предположительно норадренергических), которые подавляют активность “REM-on”-нейронов в периоды бодрствования и медленноволновой фазы сна. В дальнейшем “REM-off”-нейроны (предположительно серотонинергические) были выявлены [163] в дорзальных ядрах шва (DRN), а “REM-on” – в вентральной части гигантоклеточного ретикулярного ядра (GiV), оральной (PnO) и каудальной (PnC) частях ретикулярного ядра моста, в педункулопонтинном (PPT) и латеродорзальном (LDT) тегментальных ядрах моста [82, 109]. На основании этих исследований была выдвинута гипотеза о том, что начало быстроволнового сна связано с повышением активности холинергических “REM-on”-нейронов, которая возникает на фоне торможения активности норадренергических и серотонинергических “REM-off”-нейронов [41, 89, 118, 123, 163, 164].

Вместе с тем, исследования, проведенные в течение последнего десятилетия, показали, что нейрохимические механизмы запуска и поддержания быстроволновой фазы сна более сложны. Так, было установлено, что “REM-on”-нейроны (холинергические в PPT и LDT и, возможно, глутаматергические в SLD) постоянно тонически возбуждаются глутаматом [55, 56, 107, 108, 140, 146]. В период бодрствования и в начале медленноволновой фазы сна указанные возбуждающие влияния нивелируются в силу того, что активность “REM-on”-нейронов в SLD тормозит ГАМК, которая поступает от “REM-off”-нейронов, расположенных в глубоком мезэнцефалическом ретикуляром ядре (DPMe). В это же время активность холинергических “REM-on”-нейронов в PPT и LDT подавляется норадреналином, поступающим от клеток LC, и серотонином, выделяющимся нейронами, находящимися в DRN. По мере протекания медленноволнового сна возникает и развивается тоническое торможение вышеуказанных ГАМК-ергических “REM-off”-нейронов в SLD, норадренергических нейронов в LC и серотонинергических нейронов в DRN, которое является следствием активации ГАМК-ергических нейронов, локализованных в дорзальном парагигантоклеточном ретикулярном ядре (DPGi) и вентролатеральном околоводопроводном сером веществе (VLPAG). В результате “REM-on”-нейроны в SLD, PPT и LDT растормаживаются, и происходит запуск быстроволновой фазы сна. Выделяющиеся указанными нейронами по мере протекания данной фазы сна глутамат и ацетилхолин освобождают от ингибирования “REM-off”-нейроны этих же структур. В результате, замыкая кольцо обратной связи, вновь включается торможение активности “REM-on”-нейронов и быстроволновая фаза сна завершается. Получены данные, что все вышеописанные процессы запуска, протекания и завершения быстроволновой фазы сна модулируются дофамином [21, 127]. Насколько

сформировавшиеся в последнее десятилетие представления о нейрохимических механизмах регуляции быстроволновой фазы сна соответствуют истине, покажут дальнейшие исследования.

Рассмотрим далее некоторые особенности нейромедиаторной и нейрогормональной регуляции цикла бодрствование-сон у холоднокровных животных.

#### 1.4. Другие биологические соединения, участвующие в регуляции цикла бодрствование-сон

К настоящему времени обнаружено и изучено более 30 сон-индуцирующих субстратов, которые найдены в самых различных органах, тканях и жидких средах организма млекопитающих. В их числе следует особо отметить мелатонин, окситоцин и вазопрессин, оксид азота, простагландины, интерлейкины, гормон роста.

##### 1.4.1. Мелатонин

В 1958 г. из эпифиза (шишковидной, или пинеальной железы) быков было выделено вещество, получившее название «мелатонин» за способность регулировать рост пигментных клеток (меланофоров) у амфибий. По своей химической структуре мелатонин оказался ацетилированным и метилированным производным серотонина: N-ацетил-5-метокситриптамин.

У позвоночных мелатонин синтезируется главным образом клетками эпифиза (пинеалоцитами) из триптофана (см. обзоры [9, 43, 215]) через серотонин, из которого мелатонин образуется последовательным действием N-ацетилтрансферазы и оксииндол-O-метилтрансферазы. Из эпифиза мелатонин поступает в кровь (в меньшем количестве – в ликвор), где связывается с сывороточным альбумином и транспортируется к клеткам-мишеням.

Синтез эпифизарного мелатонина осуществляется преимущественно в темный период суток, ночью, а на свету выработка гормона подавлена. Процесс синтеза контролируется супрахиазматическими ядрами (SCN) гипоталамуса, которые получают проекции от ганглионарных клеток сетчатки глаза и играют ведущую роль в регуляции циркадной (околосуточной) ритмики чередования сна и бодрствования в зависимости от режима освещенности [3, 168, 175, 197].

Следует заметить, что у рыб, амфибий и рептилий эпифиз сам является светочувствительным органом, «третьим глазом», и обеспечивает передачу информацию о суточной и сезонной освещенности в мозг. У этих животных эпифиз посредством мелатонина модулирует активность репродуктивной системы в зависимости от фотопериодического окружения и тем самым регулирует сезонные циклы размножения.

У теплокровных эпифиз теряет свои «светочувствительные» функции, и на первый план выступает контроль активности пинеалоцитов супрахиазматическим ядром. Световая информация от сетчатки через зрительный и ретиногипоталамический тракты, основным нейротрансмиттером которых является глутамат, попадает в супрахиазматическое ядро (SCN), откуда сигналы, опосредованные ГАМК-ергическими механизмами, поступают в дорзальные паравентрикулярные ядра гипоталамуса. Их эфферентные волокна через шейные отделы спинного мозга доходят до верхних шейных симпатических ганглий, постганглионарные волокна которых прони-



кают в череп и достигают эпифиза. Высвобождение норадреналина из терминалей этих волокон в эпифизе вызывает многократное повышение экспрессии N-ацетилтрансферазы и ее активности.

У человека мелатонин активно высвобождается из эпифиза на стадии поверхностного медленноволнового сна. В этот период основной функцией мелатонина является не столько углубление сна, сколько предотвращение пробуждения путем подавления активности клеток SCN. Предполагают, что роль мелатонина состоит не в прямом воздействии на сомногенные структуры головного мозга, а в подавлении механизмов, обеспечивающих состояние бодрствования. Показано, что повышение уровня мелатонина не является императивным (обязательным) сигналом к началу сна. Прием физиологических доз мелатонина (0,1–0,3 мг) не вызывает у людей чувства усталости и неодолимой тяги ко сну, а оказывает лишь мягкий седативный эффект, снижая реактивность на внешние стимулы. При достаточной мотивированности человек сможет преодолеть сомногенное действие мелатонина. Назначение мелатонина перед сном людям, страдающим бессонницей, обеспечивает мягкое снотворное действие. Сила снотворного эффекта зависит от степени исходных нарушений сна: чем они грубее, тем отчетливее возникающий ответ. Согласно результатам полиграфической регистрации сна, под влиянием мелатонина оптимизируются его структура, латентность и представленность стадий. При этом выраженность гипногенного эффекта на экзогенный мелатонин во многом зависит от применяемой дозы и индивидуальной чувствительности человека.

У взрослого человека за сутки синтезируется около 30 мкг мелатонина, его концентрация в сыворотке крови ночью в 30 раз больше, чем днем, причем пик активности приходится на 2 часа ночи. Ночью вырабатывается 70% суточного количества этого гормона. Циркадианный ритм синтеза мелатонина появляется сразу после рождения человека и у доношенных младенцев устанавливается к 9–12 неделе жизни (у недоношенных детей – на 2–3 недели позже). У детей младшего возраста (от 7 до 18 лет) ночной уровень мелатонина выше дневного примерно в 40 раз, а после наступления зрелости – только в 10 раз. Полагают, что у маленьких детей этот гормон выполняет две функции: увеличивает продолжительность сна и подавляет секрецию половых гормонов. При этом есть мнение, что снижение ночной секреции мелатонина, возможно, участвует в механизме полового созревания.

Десинхронизация между секрецией мелатонина эпифизом и периодом сна у человека может возникнуть в случае полной слепоты, разрушения эпифиза (оперативное удаление, опухоль, кровоизлияние в эпифиз), при трансмеридианальных перелетах или сменной работе. Люди, вынужденные регулярно работать по ночам, как правило, испытывают хронический дефицит мелатонина. В связи с этим они имеют на 40–60% больший риск развития коронарной болезни сердца и сосудов и метаболического синдрома – совокупности ожирения, гипертензии, диабета и атеросклероза. С возрастом синтез мелатонина уменьшается, что становится одним из существенных факторов. Эксперименты на лабораторных животных показали, что при удлинении светового дня они на-

чинали быстрее стареть: раньше начиналась менопауза, накапливались свободнорадикальные повреждения клеток, снижалась чувствительность к инсулину, развивались ожирение и рак. Показано, что у людей, страдающих депрессией, ритм выделения мелатонина сильно нарушен. Например, пик синтеза этого гормона приходится на время от рассвета до полудня вместо обычных 2 часов ночи. У тех же, кто страдает еще и быстрой утомляемостью, ритмы синтеза мелатонина меняются совершенно хаотично. Обнаружена также связь пониженного уровня мелатонина с гиперактивностью при маниях. Напротив, у шизофреников содержание этого гормона часто повышено.

При сдвиге привычного режима сон-бодрствование на несколько часов в результате быстрого перемещения на самолете в широтном направлении у людей возникает состояние широтного десинхроноза. Это приводит к развитию целого комплекса переходящих расстройств: бессонницы, тревожности, депрессивности, аритмий, скачков артериального давления, сбоев в работе желудочно-кишечного тракта. Их происхождение связывают с фазовым рассогласованием отдельных биоритмов между собой. Введение экзогенного мелатонина способствует «переводу» биологических часов организма на новый ритм. Мелатонин способен смягчать проявления широтного десинхроноза и у людей, вынужденных по роду своих занятий за короткий срок пересекать несколько часовых поясов. Он помогает приспособиться к рабочим условиям лицам, занятым вахтенным (нефтяники, газовщики) и сменным (дежурные сестры, работники правоохранительных органов) трудом.

Кроме эпифиза, мелатонин синтезируют энтерохромаффинные клетки желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, легких, надпочечников и других органов, относимые к так называемой диффузной нейроэндокринной системе, где секреция мелатонина не зависит от освещенности.

На основе мелатонина уже созданы такие снотворные, как рамелтеон и сиркадин – аналоги мелатонина с пролонгированным действием. Эти препараты обладают мягким снотворным действием, укорачивают латентный период засыпания, уменьшают число ночных пробуждений. Разработка новых лекарственных средств на основе изучения действия мелатонина на организм позвоночных представляется перспективной.

#### 1.4.2. Оксид азота

Оксид азота считают своего рода «газообразным» нейромедиатором, вовлеченным в функционирование нервной и иммунной систем и регуляцию тонуса сосудов [129]. Важную роль он играет в организации и в обеспечении полноценного сна [42]. Наиболее высокие уровни оксида азота обнаруживаются в коре головного мозга ночных млекопитающих в периоды, когда выключен свет. В ряде исследований было показано, что при подавлении выработки оксида азота нарушается функционирование нормальных механизмов сна [129]. Полагают, что действие оксида азота связано с работой корковых нейронов, которые сохраняют свою функциональную активность во время медленноволновой фазы сна и обеспечивают генерацию высокоамплитудной медленноволновой активности. Суточные динамики уровня оксида азота и синтазы оксида азота у крыс оказались четко

связанными с активностью нейронов фронтальной коры. Отличительной особенностью функционирования этих нейронов является их способность производить оксид азота и распространять его в другие области коры головного мозга. Известно, что оксид азота обладает способностью подавлять продукцию макроэргических соединений в нервных клетках, поэтому вещества, доставляющие к нейронам оксид азота, вызывают значительное увеличение уровня аденозина и, таким образом, дают толчок к постепенному переходу мозга от активного состояния к состоянию «торможения». При этом организм млекопитающего переходит от бодрствования ко сну. В свою очередь, подавление синтазы оксида азота заметно снижает долю сна в цикле бодрствование-сон [125, 136]. Таким образом, можно считать, что оксид азота является одним из факторов гомеостатической регуляции цикла бодрствование-сон.

#### 1.4.3. Простагландины

Производные арахидоновой кислоты простагландины считаются особым типом биологических регуляторов [9, 205] с чрезвычайно высокой биологической активностью. Они обнаруживаются практически во всех типах клеток и тканей и прямо или опосредованно участвуют в очень многих физиологических и патологических процессах [156]. В препаратах мозговой ткани обычно обнаруживаются простагландины большинства известных классов. Однако их набор в ЦНС специфичен для каждого вида животных. Например, в мозге крысы синтезируется в основном простагландин D2 [76], который у человека вообще не обнаруживается.

Долгое время считалось, что простагландин D2 не связан с регуляцией цикла бодрствование-сон. Однако было установлено, что у животных, ведущих ночной образ жизни, концентрация простагландина D2 заметно повышается в светлый период суток, то есть в то время, когда они спят. На фоне депривации сна имеет место постепенное повышение содержания простагландина D2 в мозге, однако особенно высокая его концентрация наблюдается на пике медленноволновой фазы сна в период постдепривационного восстановительного сна [76, 117]. Выявлено также, что микроинъекции простагландина D2 или простагландин-D2-синтазы крысам в преоптическую область гипоталамуса вызывали увеличение длительности медленноволновой и быстроволновой фаз сна.

#### 1.4.4. Окситоцин и вазопрессин

Окситоцин и вазопрессин являются важнейшими нейрогормонами диэнцефальной области млекопитающих [18, 62, 73, 120, 162]. Широко известна роль окситоцина в нейрогормональных процессах роста и размножения и о его влиянии на цикл бодрствование-сон [97]. Обнаружено, что внутрижелудочковое введение окситоцина крысам индуцирует увеличение в цикле бодрствование-сон доли сна, тогда как введение селективного антагониста окситоциновых рецепторов увеличивает время бодрствования и редуцирует медленноволновую и быстроволновую фазы сна [96]. Проведенный нами в условиях 6-часовой депривации сна и в восстановительный постдепривационный период иммуногистохимический анализ содержания окситоцина в ядрах гипоталамуса крыс обнаружил, что оптическая плотность

окситоцина сразу после депривации сна достоверно не изменялась ни в паравентрикулярном (PVN), ни в супраоптическом (SO) ядрах гипоталамуса. В восстановительный период на фоне постдепривационного сна уровень окситоцина в SO достоверно возрастал (рис. 2), а в PVN он практически не менялся. Во внутреннем слое срединного возвышения гипоталамуса сразу после депривации сна наблюдалось увеличение количества иммунореактивного окситоцина, а на фоне постдепривационного сна – его уменьшение, что может свидетельствовать об интенсификации выброса окситоцина в портальный кровоток в условиях форсированного бодрствования на фоне депривации сна и об остановке этого процесса в условиях восстановительного постдепривационного сна.

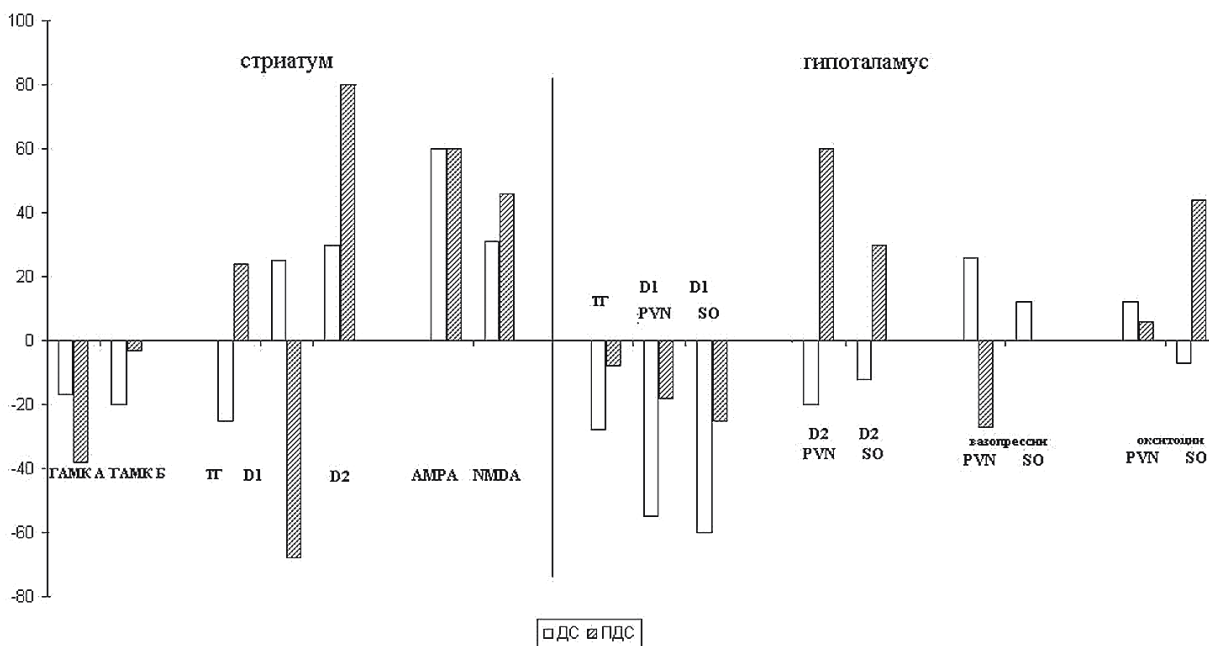
Вазопрессин – нейрогормон млекопитающих, который вырабатывается нейросекреторными клетками гипоталамуса. Ему принадлежит ведущая роль в поддержании водно-солевого обмена, обучения и памяти: он активизирует процессы обучения и является стимулятором внимания и процессов консолидации памяти (переходу кратковременной памяти в долговременную) [91, 138, 159, 161]. Показано, что вазопрессин также тесно связан с механизмами регуляции сна [96, 135, 150, 151]. У млекопитающих вазопрессин имеет характерный суточный ритм выделения в кровь: его количество возрастает ночью во время сна, когда доминируют репаративные процессы, и снижается в периоды бодрствования, когда доминируют катаболические процессы.

Наши исследования содержания вазопрессина в клетках паравентрикулярного (PVN) и супраоптического (SO) ядер гипоталамуса крыс показали, что на фоне продолжительного форсированного бодрствования (6-часовая депривация сна) в PVN его количество достоверно ( $p < 0,05$ ) возрастает на 28%, а в SO оно, наоборот, уменьшается на 26% (рис. 2). При этом в клетках SO наблюдалось уменьшение иммунореактивного материала, а в отростках клеток он возрастал. Интересно, что в наружном слое срединного возвышения уровень иммунореактивного вазопрессина коррелировал с таковым в PVN, а во внутреннем слое он коррелировал с уровнем вазопрессина в SO. В постдепривационный период (2 часа сна после депривации) все параметры возвращались к исходным величинам. При этом было отмечено достоверное увеличение вазопрессина в телах нейросекреторных клеток, что может свидетельствовать об активации его синтеза и прекращении выброса. Обычно повышение активности PVN связывают со стрессом, тогда как активность SO связана со сном [26, 62].

#### 1.4.5. Другие пептидные факторы

Гормон роста является еще одним фактором, способствующим сну. Еще в 1960-е годы была показана определенная цикличность выработки этого гормона. Пик его выброса наблюдался в периоды сна, в частности, в медленноволновой фазе сна [142, 143, 191]. Показано, что релизинг фактор гормона роста у крыс активизирует сонрегуляторные нейроны преоптической области гипоталамуса и, в частности, VLPO [201]. Экспериментально доказано, что гормон роста проявляет свою сон-индуцирующую функцию через активацию ГАМК-ергических тормозных нейронов [152, 196].

Изменения активности некоторых нейромедиаторных систем в стриатуме и гипоталамусе крыс на фоне депривации и постдепривационного сна



**Рис. 2.** Динамика иммуногистохимической активности некоторых нейромедиаторных систем и их рецепторов, а также вазопрессина и окситоцина в структурах переднего (стриатум) и межучного (паравентрикулярное (PVN) и супраоптическое (SO) ядра гипоталамуса) мозга крыс на фоне 6-часовой депривации сна (ДС) и после восстановительного постдепривационного сна (ПДС). Изменения показаны в процентах относительно контрольных показателей (нулевая линия) (модифицировано из работ авторов [11–17]). ГАМК А, ГАМК Б – оптическая плотность материала с иммунореактивностью ГАМК<sub>А</sub>- и ГАМК<sub>Б</sub>-рецепторов гамма-аминомасляной кислоты, ТГ – показатели иммунореактивности тирозингидроксилазы, D1, D2 – показатели иммунореактивности D1- и D2-рецепторов дофамина, AMPA, NMDA – показатели иммунореактивности AMPA и NMDA рецепторов глутамата.

Сомногенными эффектами обладают также интерлейкин-1 (эндогенный пирогенный фактор, выделяемый макрофагами), интерлейкин-6, интерферон- $\alpha$ 2,  $\alpha$ -фактор некроза опухоли (внеклеточный многофункциональный цитокин, образующийся, в основном, в моноцитах и макрофагах) [52, 93]. Выделение всех этих веществ заметно снижается в периоды депривации сна и на фоне инфекционных заболеваний, тогда как в постдепривационный период и в периоды выздоровления их концентрация увеличивается параллельно с повышением иммунитета и увеличением представленности в цикле бодрствование-сон больных медленноволновой фазы сна. Предполагается, что эти сон-индуцирующие факторы влияют на сон через взаимодействие с ГАМК-ергической системой торможения [52]. Поэтому старая как мир истина, что больным для скорейшего выздоровления нужно много спать, связана не только со здравым смыслом, но имеет под собой четкое научное объяснение.

Действие других сон-индуцирующих веществ (дельта-сон-индуцирующий пептид, мурамил-пептид, уридин, глутатион, витамин B12 и др.), влияние которых на цикл бодрствование-сон не столь очевидно или еще нуждается в дальнейших доказательствах, подробно описано в целом ряде обзоров [9, 175, 205, 208, 213 и др.].

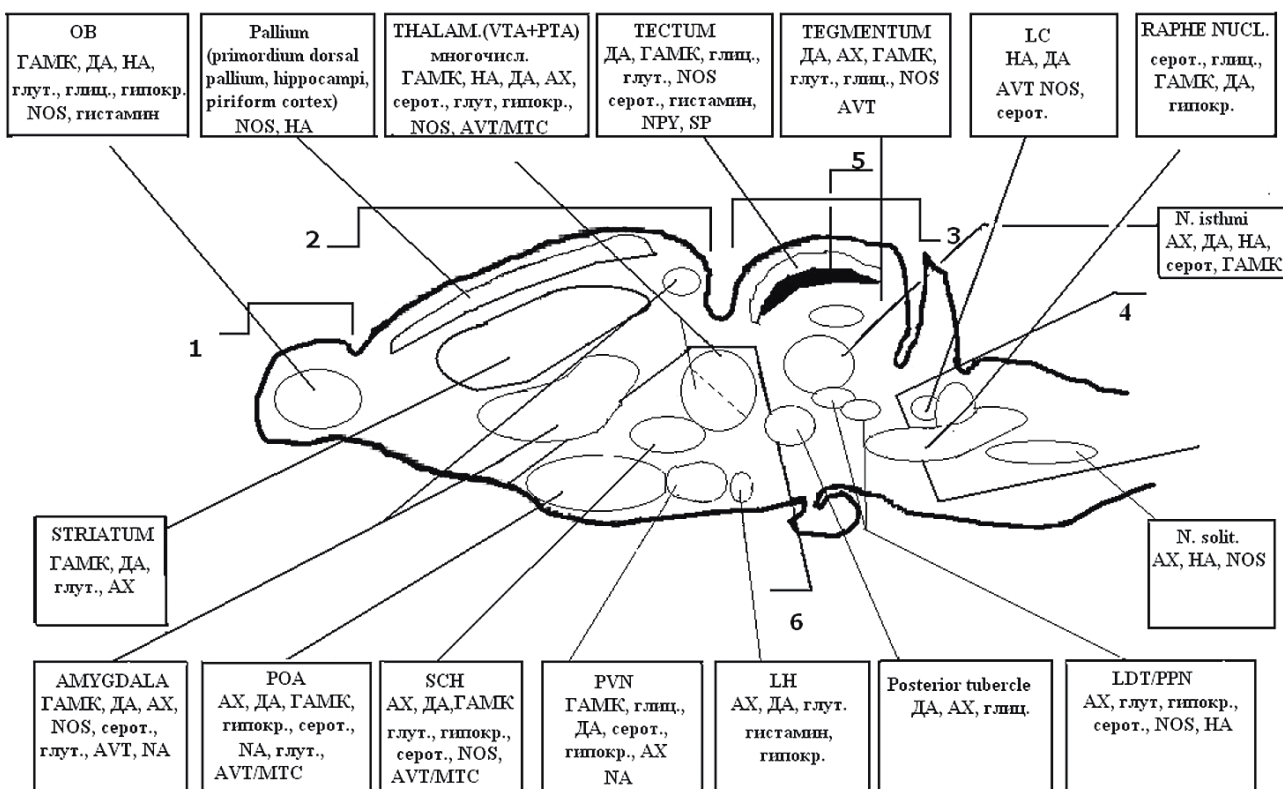
## 2. Нейромедиаторные и нейрогормональные механизмы регуляции цикла бодрствование-сон у холоднокровных

Общая схема структурной организации нейромедиаторных и нейрогормональных систем мозга амфибий представлена на рис. 3.

Вначале остановимся вкратце на вопросе о гомологии ряда структур мозга млекопитающих и холоднокровных. В переднем мозге амфибий отсутствуют изокортекс, зубчатая извилина гиппокампа и базолатеральная область амигдалы, и телэнцефалон представлен паллиумом и субпаллиумом [60, 114–116, 207]. В паллиуме амфибий выделяют медиальный, дорзальный и латеральный отделы, которые являются зачатками коры, гиппокампа и пириформной коры млекопитающих соответственно [4, 207]. Субпаллиум представлен септальной областью, стриопаллидарным и амигдаларным комплексами [4, 57].

Особенностью телэнцефалона амфибий является то, что в нем иммуногистохимическими методами выявляются совместно локализованные структуры, в функционировании которых участвуют глутамат, дофамин, ацетилхолин, ГАМК, субстанция P-, динорфин и энкефалин (рис. 4). ГАМК-ергические нейроны у жаб и лягушек располагаются компактно во





**Рис. 3.** Схема основных структур головного мозга травяной лягушки, которые связаны с регуляцией цикла бодрствование-сон. Оригинальная схема по образцу схемы для млекопитающих (рис. 1) на основе данных из работ [4–8, 12–20, 24, 57, 60, 66, 70–73, 80, 98, 120, 137, 158, 162, 176, 178, 181, 203, 204, 206, 207, 211, 213].

Наименования структур мозга приведены в надписях первыми, основные нейромедиаторы указанной структуры даны внизу. 1 – обонятельная луковица, 2 – передний мозг, 3 – средний мозг и покрышка, 4 – продолговатый мозг, 5 – желудочек среднего мозга, 6 – диэнцефальный отдел мозга. OB – обонятельная луковица, Pallium (primordium dorsal pallium, hippocampi, piriform cortex) – плащ (зачатки дорзального плаща, гиппокамп, пириформной коры), thalam. (VTA + PTA) – таламус (вентроталамическая и заднеталамическая области), tectum – дорзальная часть среднего мозга, tegmentum – покрышка, LC – область голубого пятна, raphe nucl. – ядра шва, N. isthmi – ядро перешейка, N. solit. – ядра солитарного тракта, LDT/PPN – латеродорзальные/педункулопонтинные ядра покрышки, LH – латеральный гипоталамус, PVN – паравентрикулярное ядро, SCN – супрахиазматическое ядро, POA – преоптическая область, amygdala – миндалевидное ядро, striatum – стриатум (дорзальная и вентральная части). АХ – ацетилхолин, ДА – дофамин, ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, гипокрет. – гипокретины 1 и 2 (орексины А и В); глут. – глутамат, МСГ – меланостимулирующий гормон, НА – нордреналин (норэпинефрин), серот. – серотонин, NOS – синтаза оксида азота, глици. – глицин, AVT – аргинин-вазотоцин, МТС – мезотоцин, NPY – нейропептид Y.

внутренних областях паллиума, ближе к желудочкам мозга. При этом в паллиуме и особенно в стриатуме число ГАМК-ергических клеток небольшое, тогда как у млекопитающих они составляют большую часть нейронов стриатума. Холинергические же нейроны, которые характерны для переднемозговых отделов плацентарных, у амфибий почти отсутствуют [116]. Лишь единичные холинергические клетки удалось обнаружить в дорзальном паллиуме. В стриопаллидарных областях переднего мозга амфибий выявлены и волокна с иммунореактивностью тирозингидроксилазы, указывающие на наличие в этих структурах дофамина и нордреналина. Сам стриопаллиум получает глутамат-, дофамин-, нордреналин-, серотонин- и орексинергические афференты из других отделов головного мозга: от вентролатеральных и вентромедиальных таламических ядер, преоптической и супрахиазматической областей гипоталамуса, ядер шва, голубого пятна, парабрахмиальных, солитарных и ретикулярных ядер [114–116].

Диэнцефальная область у амфибий представлена таламусом и гипоталамусом [57, 137, 158]. В отличие от млекопитающих, у амфибий отдельные ядра этой об-

ласти определяются нечетко. Обычно в таламическом отделе выделяют вентральную и латеральную группы ядер. Полагают, что вентромедиальное таламическое ядро является гомологом красного ядра птиц и млекопитающих, а переднедорзальное – гомологично интралиннарным ядрам млекопитающих [57].

В таламусе, тектуме и обонятельной луковице лягушек выявлены ГАМК-иммунопозитивные клетки [80]. Тем не менее, ГАМК-ергические системы в мозге амфибий развиты недостаточно. Это обусловлено рядом обстоятельств. Во-первых, слабо развита та структура (а именно, кора головного мозга), которая требует для своего «отдыха» большое количество ГАМК-ергических тормозных единиц. Во-вторых, отсутствуют основные кортикостриатальные связи, которые также являются ГАМК-ергическими. В-третьих, слабо выражены те кортикоталамические механизмы регуляции медленноволнового сна, в основе которых также лежит ГАМК-ергическая система. Наконец, у амфибий отсутствуют основные источники ГАМК-ергической нейротрансмиссии – VLPO и MPO. В областях, соответствующих этим ядерным образованиям, широко представлены скопления

глицинсодержащих нейронов, которые также являются тормозными. Не исключено, что у амфибий именно глицинергическая система и обеспечивает генерацию снаподобного покоя типа катаплексии (ПЗ), который предположительно является гомологом медленноволнового сна теплокровных [5].

В таламических областях, покрывающей средний мозг, вокруг ядер солитарного тракта и вдоль центрального канала спинного мозга немлекопитающих выявлены также дофаминергические нейроны [72, 176, 178]. Волокна этих клеток широко распространены в ЦНС холоднокровных животных.

Передний гипоталамус амфибий представлен преоптической и инфундибулярной областями и супрахиазматическим ядром [137]. В преоптической области выделяют переднее преоптическое поле (РОА) и магноцеллюлярное преоптическое ядро. Переднее преоптическое поле получает афферентные волокна практически из всех областей головного мозга: плащевидной части головного мозга (паллиума), миндалины, супрахиазматического ядра, перегородки, диагональной связки Брока, гипоталамических ядер, таламуса, среднего мозга, голубого пятна и парабрахиалярных ядер. Афферентные волокна от этой области гипоталамуса направляются к миндалине, перегородке, диагональной связке Брока, супрахиазматическому ядру, к продолговатому мозгу. Магноцеллюлярное ядро содержит холинергические нейроны, аксоны которых идут к миндалине [158]. Эта структура рассматривается как часть холинергического базального отдела переднего мозга (BF). В преоптической области и в супрахиазматическом ядре гипоталамуса амфибий выявлены также орексинергические клетки. Волокна этих клеток широко распространены в диэнцефальных, мезэнцефальных и стволовых областях. Их меньше в переднем и спинном мозге. Инфундибулярная область посылает волокна к лимбической области и ядрам ствола.

Задний гипоталамус амфибий включает заднее энтопедункулярное ядро, задний бугорок, перивентрикулярные ядра и перивентрикулярный орган. Здесь выявляются гистаминергические нейроны и волокна. Предполагается, что эта область гипоталамуса гомологична туберомамиллярным ядрам гипоталамуса млекопитающих, участвующим в регуляции бодрствования и реакции пробуждения [24]. Задний бугорок содержит дофаминергические клетки. Полагают, что он является гомологом черной субстанции и VTA [176, 178].

Структуры диэнцефалона, и в частности гипоталамус, активно задействованы в регуляции цикла бодрствование-сон амфибий [5–8]. Разрушение переднего отдела гипоталамуса (при сохранении заднего отдела) приводит к исчезновению из цикла бодрствование-сон амфибий состояний обездвиженности типа катаплексии (покой П1 – гомолог животного гипноза) и снаподобного покоя типа катаплексии (покой ПЗ – гомолог МФС теплокровных). Разрушение же заднего гипоталамуса (при сохранении передних гипоталамических ядер) вызывает выпадение из цикла бодрствование-сон лягушек бодрствования и состояния обездвиженности типа кататонии (покой П2 – гомолог гипобиоза и зимней спячки животных).

Структурная организация среднего мозга у позвоночных крайне консервативна, и общий план строения мезэнцефалона у тепло- и холоднокровных в це-

лом сходен. Следует лишь заметить, что у амфибий тектальные области получают в основном зрительную информацию, и в меньшей степени информацию от соматосенсорных афферентов. Представительство зрительной системы очень широкое и в тегментальных ядрах мозга.

Стволовый отдел мозга у холоднокровных представлен ядрами шва, солитарного тракта, голубым пятном (LC). Нейроны голубого пятна, в основном, норадренергические, ядер шва – серотонинергические, а солитарного тракта – норадреналин- и дофаминергические [57, 178, 211]. При этом необходимо отметить следующее. Характерной особенностью мозга всех немлекопитающих является то, что большая часть моноаминсодержащих структур расположена рядом с мозговыми складками и полостями (преоптический рецессус, третий желудочек, водопровод) и имеет близкий контакт с ликвором. Так, у рыб, амфибий и рептилий на стенках этих складок и полостей были обнаружены дофаминсодержащие клетки, которые, однако, не давали иммунной реакции на тирозингидроксилазу. Предполагают, что данные клетки захватывают дофамин из ликвора и аккумулируют его [176]. Поскольку в этих областях не выявлена тирозингидроксилаза, то предполагают, что указанные дофаминергические клетки являются преимущественно нейросекреторными.

Рассмотрим более подробно особенности влияния некоторых нейромедиаторов и нейропептидов на цикл бодрствование-сон амфибий.

### 2.1. Дофамин

У рыб и амфибий немногочисленные дофаминсодержащие нейроны обнаруживаются в обонятельной луковице, преоптической области, супрахиазматическом ядре, ядрах перивентрикулярного органа, в заднем бугорке, покрывке среднего мозга, вокруг ядер солитарного тракта, вдоль средней линии рострального отдела ромбэнцефалона [72, 178, 211, 214]. При этом следует подчеркнуть, что относительный уровень распространенности дофамина в преоптической области и супрахиазматическом ядре амфибий на единицу площади оказывается даже выше, чем у млекопитающих [178].

Изучение влияния дофамина на двигательную активность и различные формы поведения у лягушек и жаб на фоне бодрствования позволило большинству исследователей [51, 70] прийти к выводу, что дофамин действует на поведение холоднокровных подобно тому, как он действует на поведение теплокровных.

В плане решения вопроса о влиянии дофамина на цикл бодрствование-сон амфибий мы провели иммуногистохимические исследования содержания фермента синтеза дофамина тирозингидроксилазы в стриатуме и в преоптической области гипоталамуса травяных лягушек в условиях депривации сна и в восстановительный постдепривационный период [14]. Было установлено, что депривация сна, во время которой животные длительное время были чрезвычайно активными и много двигались, вызывала не уменьшение, как у крыс (см. раздел 1.1.3), а, наоборот, значительное увеличение количества материала с иммунореактивностью тирозингидроксилазы в стриатуме и в преоптической области гипоталамуса. В волокнах экстрагипоталамического тракта

лягушек уровень тирозингидроксилазы на фоне депривации понижался.

В постдепривационный восстановительный период, когда лягушки большую часть времени находились в состоянии снаподобного покоя ПЗ, уровень тирозингидроксилазы в стриатарных и гипоталамических клетках значительно снижался. Он был ниже по сравнению с уровнем тирозингидроксилазы на фоне депривации, однако оставался повышенным относительно контрольных показателей. В волокнах экстрагипоталамического тракта в постдепривационный период содержание тирозингидроксилазы полностью восстанавливалось до исходного контрольного уровня. Однократное внутривентрикулярное или центральное (в боковой желудочек переднего мозга) введение травяным лягушкам дофамина в дозе 0,2 мкг/кг, а также малых (0,5 мкг/кг) и средних доз (1,0 мкг/кг) его агониста апоморфина, вызывало у животных резкое угнетение двигательной активности с последующим развитием состояния снаподобного покоя ПЗ типа катаплексии [13]. Большие же дозы апоморфина (2,0 и 4,0 мкг/кг), наоборот, вызывали увеличение в цикле бодрствование-сон амфибий представленности бодрствования и состояния бездвиженности типа каталепсии (покой П1). Каталепсия, как известно, характеризуется повышением пластического тонуса скелетной мускулатуры и рассматривается как гомолог стресс-реакции [2].

Антагонисты дофамина бульбокапнин (40 мкг/кг) и галоперидол (2,0 мкг/кг) вызывали у лягушек увеличение представленности состояния бездвиженности типа каталепсии (П1) [13]. Действие галоперидола было кратковременным, и к концу второго часа после его введения наблюдалась четко выраженная реакция «отдачи сна» в виде увеличения в цикле бодрствование-сон состояния снаподобного покоя ПЗ типа катаплексии. Каталептогенный эффект бульбокапнина оказался более длительным и был более мягким по сравнению с галоперидолом. По окончании его действия реакция «отдачи» сна не наблюдалась. Возможно, это связано с тем, что бульбокапнин является антагонистом как D2-, так и D1-рецепторов дофамина, тогда как галоперидол, также будучи антагонистом смешанного типа, все же в большей мере ингибирует D2-рецепторы.

Селективный антагонист D1-рецепторов дофамина SCH 23390 (0,1 мкг/кг) вызывал у лягушек резкое увеличение состояния гиперактивного бодрствования (животное в течение первого часа после введения препарата было крайне беспокойно и постоянно пыталось выпрыгнуть из аквариума), но в последующие часы оно впадало в состояние бездвиженности типа кататонии (покой П2), которое сопровождалось повышенным тонусом скелетной мускулатуры [13].

## 2.2. Серотонин

Известно, что серотонин содержится в ЦНС всех позвоночных, однако в мозге амфибий и рептилий его относительное количество больше, чем у птиц и млекопитающих [71, 178, 206]. В мозге холоднокровных наибольшая концентрация серотонина обнаружена в гипоталамусе [20]. Оценка концентраций серотонина и его метаболита (5-гидроксииндолуксусной кислоты) в гомогенате мозга лягушки, находящейся в бодрствовании и в состояниях бездвиженности типа каталепсии (покой П1), кататонии (П2) и

сноподобного покоя типа катаплексии (ПЗ), позволила установить [19], что содержание серотонина наиболее высоко в состоянии бодрствования. В состояниях каталепсии (П1) и кататонии (П2) уровень серотонина снижался, причем наиболее существенно в состоянии кататонии. В состоянии снаподобного покоя типа катаплексии (ПЗ) уровень серотонина также был умеренно снижен, но, тем не менее, он оказался вдвое выше по сравнению с таковым в состоянии кататонии. Следует подчеркнуть, что только в состоянии снаподобного покоя типа катаплексии П-3 (гомолог медленноволнового сна теплокровных) были обнаружены признаки активного выведения серотонина. Только в этом функциональном состоянии содержание 5-гидроксииндолуксусной кислоты (0,58 мкг/л) оказалось самым высоким по сравнению с таковым при других формах бездвиженности (в состояниях каталепсии и кататонии – 0,35 мкг/л).

После введения в спинной лимфатический мешок лягушки серотонина (1 мкг/кг) у животного в течение 40–60 мин регистрировалось состояние гиперактивного бодрствования, прерывавшегося иногда короткими эпизодами каталепсии [8]. Затем временные характеристики цикла бодрствование-сон возвращались к контрольным величинам. Блокада синтеза серотонина парахлорфенилаланином, наоборот, резко подавляла всякую двигательную активность лягушки. Из цикла бодрствование-сон исчезали состояния бодрствования, каталепсии и катаплексии. Животное непрерывно находилось в состоянии бездвиженности типа кататонии П2. При этом резко снижалось число различных активационных феноменов, которые обычно сопровождают проявления «сна» у лягушки. Доминирующая представленность кататонии в цикле бодрствование-сон у лягушек с разрушенным передним гипоталамусом, а также сходство эффектов (выраженные проявления кататонии) при действии парахлорфенилаланина и избирательного антагониста D1-рецепторов SCH 23390, позволяют предположить, что у амфибий в области заднего гипоталамуса имеет место колокализация D1-рецепторов и рецепторов серотонина [13]. Однако это предположение требует дальнейших исследований.

## 2.3. Гипокретин-1 и -2 (орексины А и В)

Обнаружение значительного количества гипокретинсодержащих волокон почти во всех областях головного мозга лягушки и гипокретинергических клеток в области преоптического гипоталамуса и в супрахиазматическом ядре [66] может свидетельствовать о том, что гипокретинины, возможно, также играют существенную роль в регуляции цикла бодрствование-сон у амфибий. Как показали наши исследования, введение лягушкам в желудочки мозга 20 нг гипокретина-1 вызывало у животных продолжительное состояние снаподобного покоя типа катаплексии ПЗ (рис. 4). При этом из цикла бодрствование-сон исчезали состояния бодрствования и каталепсии (П1). Эти функциональные состояния появлялись в цикле только в конце третьего часа после инъекции. Внутривентрикулярное введение лягушкам 30 нг гипокретина-2 также вызывало у них состояние «сна» (П-3). Однако латентный период возникновения снаподобного покоя в этом случае был значительно длиннее, чем после введения гипокретина-1, а продолжительность такого «сна» оказалась короче.



Заметим, что эффекты от введения в желудочки мозга амфибий дофамина и гипокретинов оказались практически одинаковыми. Не исключено, что эти нейромедиаторы могут действовать в пределах одних и тех же мозговых образований, которые участвуют в регуляции сна лягушки. Таким образованием является преоптическая область гипоталамуса, которая ответственна за регуляцию состояния снаподобного покоя ПЗ- гомолога МФС теплокровных [5, 6]. Именно здесь и были обнаружены скопления тирозингидроксилаза- и гипокретин-иммунореактивных клеток [66, 72]. В этой же области мозга у холоднокровных выявлены и скопления глицинсодержащих нейронов, которые являются тормозными [203]. Не исключено, что на этом этапе филогенетического развития головного мозга именно глицинергическая нейромедиаторная система обеспечивает генерацию снаподобного покоя типа катаплексии. На более высоких ступенях эволюционной лестницы (у рептилий) роль глицинергической системы заметно снижается, а ГАМК-ергической, наоборот, повышается. У теплокровных ведущая роль в регуляции сна принадлежит уже ГАМК-ергической системе торможения, тогда как глицинергическая система включается в систему регуляции МФС дополнительно в периоды «отдачи» сна после депривации.

**2.4. Окситоцин и вазопрессин**

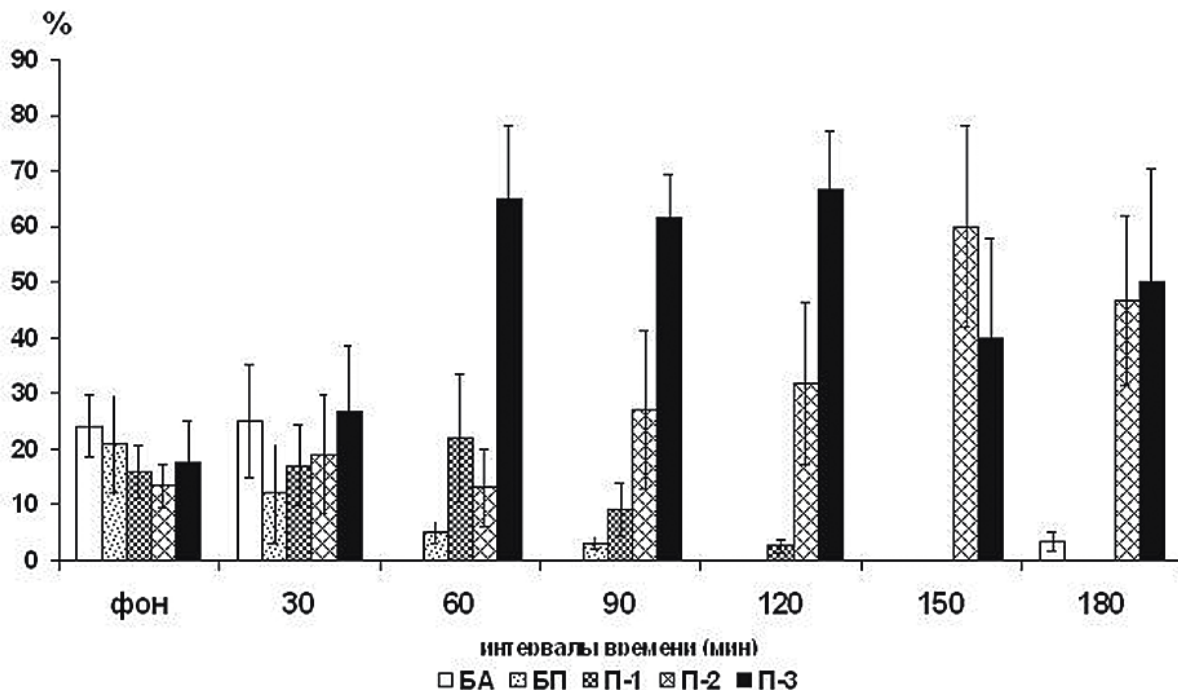
Окситоцин и вазопрессин был выявлен в гипоталамических отделах у всех позвоночных [18, 73, 120, 150]. Установлено, что у большинства рыб роль окситоцина выполняет мезотоцин, а у других представителей холоднокровных – окситоциноподобный гормон. Роль вазопрессина у холоднокровных и птиц

выполняет вазотоцин. Эти нонапептиды можно считать одними из древнейших нейросекреторных пептидов [18, 62].

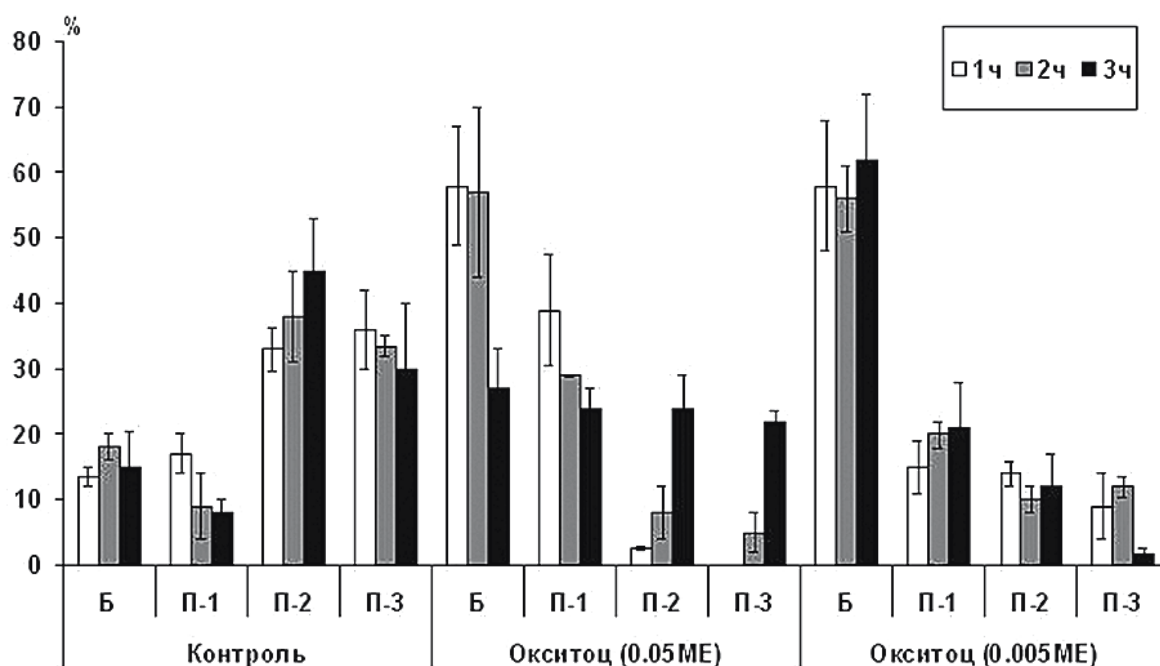
Вопрос о роли окситоцина и вазопрессина в регуляции цикла бодрствование-сон млекопитающих мы уже осветили выше (раздел 1.3.2). Остановимся на наших исследованиях, касающихся изучения влияния данных нейрогормонов на цикл бодрствование-сон амфибий.

После введения окситоцина травяным лягушкам в грудной лимфатический мешок или внутримышечно в дозе 0,05 МЕ у них возникало состояние гиперактивного бодрствования, которое продолжалось 30–50 мин (рис. 5). Затем, в течение второго часа после инъекций, у животных наблюдалось состояние спокойного бодрствования. На этом фоне лягушки часто впадали в состояния обездвиженности типа катаlepsии (П1) с повышением порогов поведенческих реакций на действие внешних раздражителей. В этом состоянии типичной для животных была «поза Будды» с пластическим мышечным тонусом. Если принять во внимание тот факт, что окситоцин заметно увеличивал представленность в цикле бодрствование-сон лягушек гиперактивного бодрствования и состояния обездвиженности типа катаlepsии, то нельзя исключить возникновения у амфибий после введения данного гормона длительного и слабо компенсированного стресса. Заметим, что состояния обездвиженности типа кататонии (П2) и снаподобного покоя (П3) в первые два часа после введения окситоцина практически не проявляются.

В течение третьего часа после инъекций окситоцина у лягушек наблюдалось снижение доли бодрствования и катаlepsии и умеренное увеличение временных показателей состояний кататонии и сно-



**Рис. 4.** Влияние введения 20 нг гипокретинона 1 в желудочки мозга на цикл бодрствование-сон травяной лягушки. БА – бодрствование активное, БП – бодрствование пассивное, П-1 – обездвиженность типа катаlepsии, П-2 – обездвиженность типа кататонии, П-3 – снаподобный покой типа катаплексии. По оси ординат – процентная представленность функциональных состояний; вертикальные отрезки – среднеквадратическое отклонение.



**Рис. 5.** Изменения цикла бодрствование-сон травяной лягушки после введения окситоцина в дозах 0,05 МЕ и 0,005 МЕ. Б – бодрствование, П-1 – состояние обездвиженности типа катаплексии, П-2 – состояние обездвиженности типа кататонии, П-3 – состояние снаподобного покоя типа катаплексии. 1 ч, 2 ч, 3 ч – время опыта (часы). Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.

подобного покоя. Однако эти показатели были меньше контрольных исходных величин. Отсутствовала и «реакция отдачи сна».

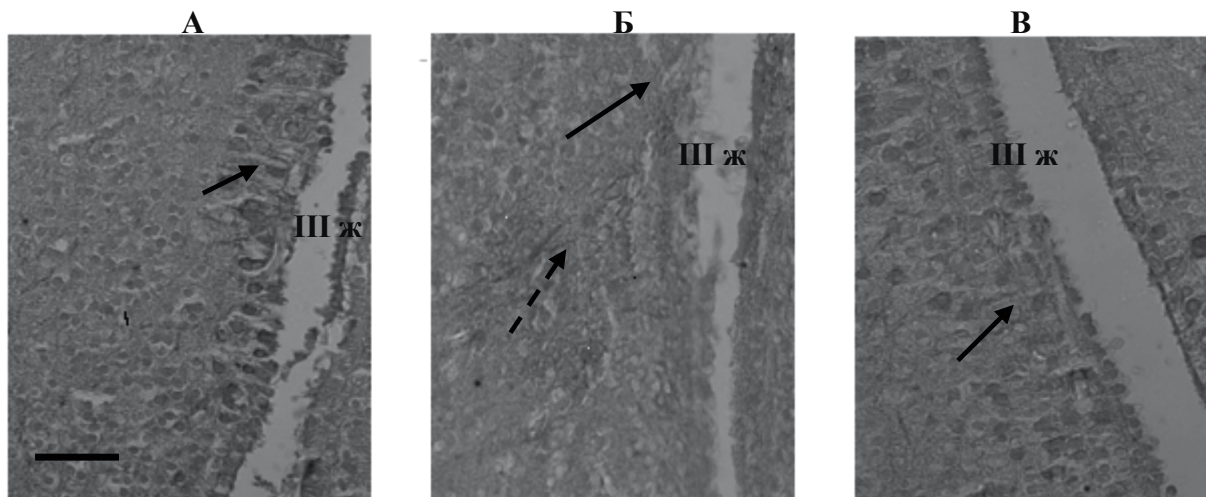
Количественный иммуногистохимический анализ содержания окситоциноподобного гормона в ЦНС лягушек в условиях депривации сна и в восстановительный постдепривационный период обнаружил достоверное увеличение на фоне форсированного бодрствования в период депривации содержания окситоцин-иммунореактивного материала в клетках, но в большей степени – в волокнах преоптической области гипоталамуса. После двух часов восстановительного постдепривационного периода количество окситоцин-иммунореактивного материала снижалось до уровня контрольных показателей.

Иммуногистохимический анализ содержания вазотоцина в ЦНС лягушек в условиях депривации сна и в восстановительный постдепривационный период позволил установить, что на фоне форсированного бодрствования в период депривации у амфибий наблюдается выброс вазотоцина из нейросекреторных клеток преоптической области гипоталамуса и паравентрикулярных ядер в волокна (рис. 6). На фоне постдепривационного сна имело место почти полное восстановление содержания вазотоцина в нейросекреторных клетках, которое, по-видимому, происходило за счет интенсификации синтеза этого нейрогормона в условиях активации восстановительных анаболических процессов, характерных для состояния снаподобного покоя ПЗ типа катаплексии. В постдепривационный период, наряду с накоплением вазотоцина в телах нейросекреторных клеток, обнаруживалось также и умеренно выраженное выведение этого гормона в волокна, которое отличалось меньшей интенсивностью по сравнению с периодом депривации. Полученные данные свидетельствуют о том, что вазотоцин у амфибий также связан с циклом

бодрствование-сон и ведет себя подобно вазопрессину теплокровных: его содержание в телах нейросекреторных клеток снижается во время бодрствования, когда доминируют катаболические процессы, и возрастает во время сна, когда доминируют репаративные процессы.

### Заключение

Анализ литературы и результаты наших исследований позволяют выявить определенные закономерности взаимодействия активирующих и тормозных нейромедиаторных механизмов мозга в цикле бодрствование-сон теплокровных и холоднокровных позвоночных. Так иммуногистохимические исследования функционального состояния активирующих и тормозных (глутамат-, дофамин- и ГАМК-ергических) рецепторных систем в переднемозговых (стриктарных) структурах показывают, что в условиях форсированного бодрствования в период депривации сна выраженность активирующих D1-рецепторов дофамина и AMPA-рецепторов глутамата нарастает, а выраженность D2-, NMDA- и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов снижается. На фоне восстановительного сна в постдепривационный период в структурах стриатума наблюдается обратная картина: выраженность D1-рецепторов дофамина и AMPA-рецепторов глутамата понижается, а D2-, NMDA- и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов повышается (рис. 2). Что же касается диэнцефальных отделов ЦНС, то в них выраженность D1- и D2-рецепторов дофамина в условиях депривации сна снижается, а вазопрессина и окситоцина – повышается. В восстановительный постдепривационный период наблюдается обратный процесс. Эти данные могут свидетельствовать о расщеплении в реагировании активирующих и тормозных систем в телэнцефальных отделах мозга во время сна и бодрствования и овысокоустойчивом однонаправленном реагирова-



**Рис. 6.** Микрофотографии иммуногистохимической реакции на вазотоцин в преоптической области гипоталамуса травяной лягушки.

А – контроль, Б – после 6-часовой депривации сна, В – на фоне постдепривационного сна, III ж – третий желудочек. Сплошные стрелки – нейросекреторные клетки, штриховая стрелка – нейросекреторное волокно. Масштаб: 100 мкм.

нии нейромедиаторной и нейросекреторной систем в эволюционно более древних диэнцефальных структурах ЦНС.

Сравнительные иммуногистохимические данные о динамике выраженности тирозингидроксилазы на фоне депривации сна и в постдепривационном периоде у травяных лягушек и в раннем онтогенезе у крыс [13, 14] также свидетельствуют о том, что в процессе эволюции ЦНС происходит переход от единообразного реагирования дофаминергических рецепторных систем в диэнцефальных структурах к их специализированному разнонаправленному (возбуждающему и тормозному) реагированию в теленцефальных структурах. По-видимому, на основе такого рода дивергенции в функционировании нейромедиаторных систем в межучном и переднем мозге и происходит формирование нового прогрессивного диэнцефалотеленцефального уровня интеграции бодрствования, медленноволновой и быстроволновой фазы сна в цикле бодрствование-сон млекопитающих.

У холоднокровных регуляция цикла бодрствование-сон осуществляется не так дифференцированно. При введении лягушкам возбуждающих нейромедиаторов в ряде случаев имеет место проявление у животных не бодрствования, а, наоборот, сноподобного покоя ПЗ типа катаплексии. Такую парадоксальную реакцию можно объяснить особенностями функционирования различных нейромедиаторных систем в ЦНС амфибий. Как оказалось, в мозге низших позвоночных в областях, соответствующих тектуму и преоптическому гипоталамусу млекопитающих, широко представлены скопления глицинсодержащих нейронов [203]. Нельзя исключить, что у амфибий именно глицинергическая система играет доминирующую роль в регуляции сноподобного покоя ПЗ. При этом в указанных областях глицинергическая система колокализована с единичными ГАМК-ергическими нейронами [80]. На более высоких ступенях эволюционной лестницы (у рептилий) роль

глицинергической системы заметно снижается, а ГАМК-ергической, наоборот, повышается. У млекопитающих степень колокализации этих нейромедиаторных систем торможения выражена слабо, и у них в функционировании систем торможения, обеспечивающих регуляцию медленноволновой и быстроволновой фаз сна, ведущая роль переходит к ГАМК-ергической системе. Глицинергическая система включается в систему регуляции медленноволновой фазы сна млекопитающих дополнительно, главным образом в периоды «отдачи» сна после длительной его депривации, когда возникает необходимость в дополнительном углублении торможения с целью обеспечения более эффективного протекания в ЦНС процессов восстановления. Кроме того, глицинергическая система задействована также в обеспечении такого важного признака быстроволновой фазы сна, как падение мышечного тонуса.

Выраженная колокализация большинства нейромедиаторов является важной особенностью морфофункциональной организации нейромедиаторных систем головного мозга холоднокровных. Так, у амфибий колокализованы орексин- и дофаминергические нейроны в области преоптического и супрахиазматического ядер, дофамин-, серотонин-, орексин- и ГАМК-содержащие клетки и волокна в переднем мозге, в диэнцефальных и стволовых отделах [57]. По мере становления в филогенезе четкой структурной дифференциации переднемозговых отделов и развития (хотя и не столь очевидного) диэнцефальных и стволовых систем, степень колокализации нейромедиаторных систем заметно снижается. Происходит дифференциация нейромедиаторных систем, их разделение на тормозные и активирующие за счет формирования большого разнообразия специфических рецепторов. В конечном счете, все это способствует формированию многоуровневых систем запуска и поддержания высокоэффективного бодрствования и сна.



## Литература

1. *Аристакесян Е.А.* Сравнительный нейрофизиологический анализ цикла бодрствование-сон в раннем постнатальном онтогенезе крыс и морских свинок // *Ж. эвол. биохим. и физиол.* – 1997. – Т. 33. – С. 622–629.
2. *Аристакесян Е.А.* Эволюционные аспекты взаимодействия сна и стресса: фило-онтогенетический подход // *Ж. эвол. биохим. и физиол.* – 2009. – Т. 45. – С. 598–611.
3. *Арушанян Э.Б.* Ритмоорганизующие структуры мозга и фармакологический эффект // *Вестник РАМН.* – 2000. – № 8. – С. 17–21.
4. *Карамян А.И.* Эволюция конечного мозга позвоночных. – Л. : Наука, 1976.
5. *Карманова И.Г.* Новое об особенностях сна и организации цикла бодрствование-сон холоднокровных позвоночных // *Ж. эвол. биохим. и физиол.* – 1996. – Т. 32. – С. 511–535.
6. *Карманова И.Г., Аристакесян Е.А., Шиллинг Н.В.* Нейрофизиологический анализ гипоталамических механизмов регуляции первичного сна и гипобиоза // *ДАН СССР.* – 1987. – Т. 294. – С. 245–248.
7. *Карманова И.Г., Хомутецкая О.Е., Шиллинг Н.В.* Сравнительно-физиологический анализ эволюции сна и механизмов его регуляции // *Усп. физиол. наук.* – 1981. – Т. 12. – № 2. – С. 3–20.
8. *Карманова И.Г., Шиллинг Н.В., Аристакесян Е.А., Попова Н.К.* Влияние ингибитора синтеза серотонина – парахлорфенилаланина на структуру первичного сна травяной лягушки *Rana temporaria* // *Ж. эвол. биохим. физиол.* – 1984. – Т. 20. – С. 511–516.
9. *Ковальзон В.М.* Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование – сон». – М. : Бином, 2012.
10. *Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты / под ред. М.В. Угрюмова.* – М. : Наука, 2010.
11. *Оганесян Г.А., Аристакесян Е.А., Романова И.В.* и др. Дофаминергическая нигростриатная система в условиях депривации сна у крыс // *Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова.* – 2007. – Т. 93. – С. 1344–1354.
12. *Оганесян Г.А., Аристакесян Е.А., Романова И.В.* и др. Вопросы эволюции цикла бодрствование-сон. Часть I: нейрофизиологические аспекты // *Биосфера.* – 2011. – Т. 3. – № 4. – С. 514–531.
13. *Оганесян Г.А., Аристакесян Е.А., Романова И.В.* О фило-онтогенетическом становлении дофаминовой регуляции цикла бодрствование-сон позвоночных // *Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова.* – 2012. – Т. 98. С. 1213–1227.
14. *Оганесян Г.А., Романова И.В., Аристакесян Е.А.* и др. Диэнцефало-телэнцефальные изменения тирозингидроксилазы у крыс и травяных лягушек при депривации сна // *Ж. эвол. биохим. и физиол.* – 2008. – Т. 44. – С. 250–257.
15. *Оганесян Г.А., Романова И.В., Аристакесян Е.А.* и др. Дофаминергическая система телэнцефало-диэнцефальных отделов головного мозга позвоночных в организации цикла бодрствование-сон // *Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова.* – 2008. – Т. 94. – С. 1071–1091.
16. *Оганесян Г.А., Романова И.В., Аристакесян Е.А.* Участие активирующих систем переднего мозга в организации цикла бодрствование-сон // *Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова.* – 2011. – Т. 94. – С. 193–204.
17. *Оганесян Г.А., Романова И.В., Глазова М.В.* и др. О механизмах участия возбуждающих нейротрансмиттерных систем переднего мозга в регуляции двигательной активности позвоночных // *Сб.: Актуальные проблемы интегративной деятельности и пластичности нервной системы.* Ред. Казарян К.В. – Ереван : Гитутюн, 2009. – С. 231–234.
18. *Поленов А.Л., Кулаковский Э.Е.* Происхождение и эволюция нейроэндокринных клеток и нейрогормональной регуляции у Metazoa // *Основы современной физиологии (нейроэндокринология).* – Кн. 1. – Ч. 1. – Л. : Наука, 1993. – С. 139–187.
19. *Попова Н.К., Лобачева И.И., Карманова И.Г., Шиллинг Н.В.* Изменение уровня серотонина в мозгу при различных формах покоя первичного сна у лягушки *Rana temporaria* // *Ж. эвол. биохим. и физиол.* – 1982. – Т. 18. – С. 430–432.
20. *Попова Н.К., Науменко Е.В., Колтаков В.Г.* Серотонин и поведение. – Новосибирск : Наука, 1978.
21. *Силькис И.Г.* Гипотетический механизм взаимовлияний нейромодуляторов при парадоксальном сне // *Нейрохимия.* – 2006. – Т. 23. – № 4. – С. 299–309.
22. *Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К.* Дофамин и подкрепляющие системы мозга. – СПб. : Лань, 2002.
23. *Элиава М.И., Аристакесян Е.А.* Эффекты шестичасовой тотальной депривации сна на цикл бодрствование-сон крыс в разные сроки онтогенеза // *Ж. эвол. биохим. и физиол.* – 1998. – Т. 34. – С. 202–211.
24. *Airaksinen M.S., Panula P.* Comparative neuroanatomy of the histaminergic system in the brain of the frog *Xenopus laevis* // *J. Comp. Neurol.* – 1990. – V. 292. – № 3. – P. 412–423.
25. *Akanmu M.A., Honda K.* Selective stimulation of orexin receptor type 2 promotes wakefulness in freely behaving rats // *Brain Res.* – 2005. – Vol. 1048. – P. 138–145.
26. *Argiolas A., Gessa G.L.* Central functions of oxytocin // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 1991. – V. 15. – P. 217–231.
27. *Arihara Z., Takahashi K., Murakami O. et al.* Orexin-A in the human brain and tumor tissues of ganglioneuroblastoma and neuroblastoma // *Pep-tides.* – 2000. – Vol. 21. – P. 565–570.
28. *Arrigoni E., Rainnie D.G., McCarley R.W., Greene R.W.* Adenosine-mediated presynaptic modulation of glutamatergic transmission in laterodorsal tegmentum // *J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1076–1085.

29. *Azmitia E.C., Segal M.* An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat // *J. Comp. Neurol.* – 1978. – Vol. 179. – P. 641–667.
30. *Bannai M., Kawai N.* New therapeutic strategy for amino acid medicine: glycine improves the quality of sleep // *J. Pharmacol. Sci.* – 2012. – Vol. 118. – P. 145–148.
31. *Bannai M., Kawai N., Nagao K. et al.* Oral administration of glycine increases extracellular serotonin but not dopamine in the prefrontal cortex of rats // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2011. – Vol. 65. – P. 142–149.
32. *Bayer L., Eggermann E., Saint-Mieux B. et al.* Selective action of orexin (hypocretin) on nonspecific thalamocortical projection neurons // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22. – P. 7835–7839.
33. *Benington J.H., Heller H.C.* Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep // *Prog. Neurobiol.* – 1995. – Vol. 45. – P. 347–360.
34. *Berridge C., Waterhouse B.* The locus coeruleus noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes // *Brain Res. Rev.* – 2003. – Vol. 42. – P. 33–84.
35. *Borbely A.A.* A two process model of sleep regulation // *Human Neurobiol.* – 1982. – № 1. – P. 195–204.
36. *Borbely A.A.* From slow waves to sleep homeostasis: new perspectives // *Arch. Ital. Biol.* – 2001. – Vol. 139. – P. 53–61.
37. *Borland L.M., Michael A.C.* Voltammetric study of the control of striatal dopamine release by glutamate // *J. Neurochem.* – 2004. – Vol. 91. – P. 220–229.
38. *Boutrel B., Monaca C., Hen R. et al.* Involvement of 5-HT1A receptors in homeostatic and stress-induced adaptive regulations of paradoxical sleep: studies in 5-HT1A knock-out mice // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22. – P. 4686–4692.
39. *Broman J., Rinvik E., Sasso-Pognetto M. et al.* Glutamate // *The rat nervous system* / Ed. by G. Paxinos – San Diego : Elsevier, 2004. – P. 1269–1292.
40. *Brooks P.L., Peever J.H.* Glycinergic and GABA(A)-mediated inhibition of somatic motoneurons does not mediate rapid eye movement sleep motor atonia // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28. – P. 3535–3545.
41. *Brown R.E., McCarley R.W.* Neuroanatomical and neurochemical basis of wakefulness and REM sleep systems // *Neurochemistry of sleep and wakefulness* / Eds.: J.M. Monty, S.R. Pandi-Perumal, C.M. Sinton. – Cambridge University Press, 2008. – P. 23–58.
42. *Burlet S., Cespuglio R.* Voltammetric detection of nitric oxide (NO) in the rat brain: its variations throughout the sleep-wake cycle // *Neurosci. Lett.* – 1997. – Vol. 226. – P. 131–135.
43. *Cardinali D.P., Pandi-Perumal S.R., Niles L.P.* Melatonin and its receptors: biological function in circadian sleep-wake regulation // *Neurochemistry of sleep and wakefulness* / Eds.: J.M. Monty, S.R. Pandi-Perumal, C.M. Sinton. – Cambridge University Press, 2008. – P. 283–314.
44. *Carlà V., Moroni F.* General anaesthetics inhibit the responses induced by glutamate receptor agonists in the mouse cortex // *Neurosci. Lett.* – 1992. – Vol. 146. – P. 21–24.
45. *Carlsson A.* Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission // *Ann. Rev. Neurosci.* – 1987. – Vol. 10. – P. 19–40.
46. *Carnes K.M., Fuller T.A., Price J.L.* Sources of presumptive glutamatergic/aspartatergic afferents to the magnocellular basal forebrain in the rat // *J. Comp. Neurol.* – 1990. – Vol. 302. – P. 824–852.
47. *Castro S.L., Zigmond M.J.* Stress-induced increase in extracellular dopamine in striatum: role of glutamatergic action via N-methyl-D-aspartate receptors in substantia nigra // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 901. – P. 47–54.
48. *Cespuglio R., Walker E., Gomez M.E., Musolino R.* Cooling of the nucleus raphe dorsalis induces sleep in the cat // *Neurosci. Lett.* – 1976. – Vol. 3. – № 4. – P. 221–227.
49. *Chase M.H., Soja P.J., Morales F.R.* Evidence that glycine mediates the postsynaptic potentials that inhibit lumbar motoneurons during the atonia of active sleep // *J. Neurosci.* – 1989. – Vol. 9. – P. 743–751.
50. *Chemelli R.M., Willie J.T., Sinton C.M. et al.* Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation // *Cell.* – 1999. – Vol. 98. – P. 437–451.
51. *Chu J., Wilczynski W., Wilcox E.* Pharmacological characterization of the D1- and D2-like dopamine receptors from the brain of the leopard frog, *Rana pipiens* // *Brain Behav. Evol.* – 2001. – Vol. 57. – P. 328–342.
52. *Clinton J.M., Davis C.J., Zielinski M.R. et al.* Biochemical regulation of sleep and sleep biomarker // *J. Clin. Sleep Med.* – 2011. – Vol. 7. – № 5 (Suppl). – P. S38–S42.
53. *Cunha R.A.* Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors // *J. Neurochem.* – 2001. – Vol. 74. – P. 334–338.
54. *Curtis D.R., Hosli L., Johnston G.A.* Inhibition of motoneurons by iontophoresis of glycine // *Nature.* – 1967. – Vol. 215. – P. 1502–1503.
55. *Datta S., Patterson E.H., Spoley E.E.* Excitation of the pedunculopontine tegmental NMDA receptors induces wakefulness and cortical activation in the rat // *J. Neurosci. Res.* – 2001. – Vol. 66. – P. 109–116.
56. *Datta S., Spoley E.E., Patterson E.H.* Microinjection of glutamate into the pedunculopontine tegmentum induces REM sleep and wakefulness in the rat // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. R752–R759.
57. *Duck U., Roth G.* Evolution of the amphibian nervous system // *Evolution of nervous systems: a comprehensive reference* / Eds. J.H. Kaas, T.H. Bullock. – Vol. 2. – Amsterdam, Boston etc. : Acad. Press., 2007. – P. 64–123.
58. *Economo C.* Encephalitis lethargica // *Wien Med. Wochenschr.* – 1923. – Vol. 73. – P. 777–782.
59. *Elazar Z., Berchanski A.* Glutamatergic-cholinergic synergistic interaction in the pontine reticular formation. Effects on catalepsy // *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 363. – P. 569–576.

60. *Endepols H., Roden K., Luksch H. et al.* Dorsal striato-pallidal system in anurans // *J. Comp. Neurol.* – 2004. – Vol. 468. – P. 299–310.
61. *Feinberg I., Cambell I.G.* Glutamate neurotransmission and sleep // *Neurochemistry of sleep and wakefulness* / Eds.: J.M. Monty, S.R. Pandi-Perumal, C.M. Sinton. – Cambridge University Press, 2008. – P. 224–243.
62. *Fink G.* Neuroendocrine system // *Stress Science: Neuroendocrinology* / Ed. by G. Fink. – Amsterdam, Boston etc. : Acad. Press., 2010. – P. 45–58.
63. *Ford B., Holmes C.J., Mainville L., Jones B.E.* GABAergic neurons in the rat pontomesencephalic tegmentum: codistribution with cholinergic and other tegmental neurons projecting to the posterior lateral hypothalamus // *J. Comp. Neurol.* – 1995. – Vol. 363. – P. 177–196.
64. *Frank M.G., Stryker M.P., Tecott L.H.* Sleep and sleep homeostasis in mice lacking the 5-HT<sub>2c</sub> receptor // *Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 27. – P. 869–873.
65. *Fredholm B.B., Arslan G., Halldner L. et al.* Structure and function of adenosine receptors and their genes // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 362. – P. 364–374.
66. *Galas L., Vaudry H., Braun B. et al.* Immunohistochemical localization and biochemical characterization of hypocretin/orexin-related peptides in the central nervous system of the frog *Rana ridibunda* // *J. Comp. Neurol.* – 2001. – Vol. 429. – P. 242–252.
67. *Gallopin T., Luppi P.H., Cauli B. et al.* The endogenous somnogen adenosine excites a subset of sleep promoting neurons via A<sub>2A</sub> receptors in the ventrolateral preoptic nucleus // *Neurosci.* – 2005. – Vol. 134. – P. 1377–1390.
68. *Gerashchenko D., Kohls M.D., Greco M. et al.* Hypocretin-2-saporin lesions of the lateral hypothalamus produce narcoleptic-like sleep behavior in the rat // *J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 21. – P. 7273–7283.
69. *Gervasoni D., Peyron D., Rampon C. et al.* Role and origin of the GABAergic innervation of dorsal raphe serotonergic neurons // *J. Neurosci.* – 2000. – Vol. 20. – P. 4217–4225.
70. *Glagow M., Ewert J.-P.* Dopaminergic modulation of visual responses in toads. 1 Apomorphine-induced effects on visually directed appetitive and consummatory prey-catching behavior // *J. Comp. Physiol.* – 1997. – Vol. 380. – P. 1–9.
71. *Glendenning K.K.* Distribution of muscimol, QNB and 5HT binding in the vertebrate dienkephalon: a comparative study of eight mammals and three non-mammals // *Microsc. Res. Tech.* – 2003. – Vol. 62. – P. 247–261.
72. *Gonzalez A., Smeets W.J.A.J.* Comparative analysis of dopamine and tyrosine hydroxylase immunoreactivities in the brain of two amphibians, the anuran *Rana ridibunda* and the urodele *Pleurodeles waltlii* // *J. Comp. Neurol.* – 1991. – Vol. 303. – P. 457–477.
73. *Goodson J.L., Bass A.H.* Social behavior function and related characteristics of vasotocin/vasopressin in systems in vertebrates // *Brain Res. Rev.* – 2001. – Vol. 35. – P. 246–265.
74. *Gottesmann C.* The neurochemistry of waking and sleeping mental activity: the disinhibition-dopamine hypothesis // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2002. – Vol. 56. – P. 345–354.
75. *Haas H.L., Konnerth A.* Histamine and noradrenaline decrease calcium-activated potassium conductance in hippocampal pyramidal cells // *Nature.* – 1983. – Vol. 302. – P. 432–434.
76. *Hayaishi O.* Molecular genetic studies on sleep-wake regulation, with special emphasis on the prostaglandin D<sub>2</sub> system // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 92. – P. 863–868.
77. *Hess W.R.* Das Schlafsyndrom als Folge dienkephaler Reizung // *Helv. Physiol. Acta.* – 1944. – Vol. 2. – P. 305–344.
78. *Hilakivi I., Leppavuori A., Putkonen P.T.* Prazosin increases paradoxical sleep // *Eur. J. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 65. – P. 417–420.
79. *Hobson J.A., McCarley R.W., Wyzinski P.W.* Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups // *Science.* – 1975. – Vol. 189. – P. 55–58.
80. *Hollis D.M., Boyd S.K.* Distribution of GABA-like immunoreactive cell bodies in the brains of two amphibians, *Rana catesbeiana* and *Xenopus laevis* // *Brain Behav. Evol.* – 2005. – Vol. 65. – P. 127–142.
81. *Holmes C.J., Jones B.E.* Importance of cholinergic, GABAergic, serotonergic and other neurons in the medial medullary reticular formation for sleep-wake states studied by cytotoxic lesions in the cat // *Neurosci.* – 1994. – Vol. 62. P. 1179–2000.
82. *Horner R.L., Kubin L.* Pontine carbachol elicits multiple rapid eye movement sleep-like neural events in urethane-anaesthetized rats // *Neurosci.* – 1999. – Vol. 93. – P. 215–226.
83. *Huang Z.L., Qu W.M., Eguchi N. et al.* Adenosine A<sub>2A</sub>, but not A<sub>1</sub>, receptors mediate the arousal effect of caffeine // *Nat. Neurosci.* – 2005. – Vol. 8. – P. 858–859.
84. *Isaak S.O., Berridge C.W.* Wake-promoting actions of dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptor stimulation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2003. – Vol. 307. – P. 386–394.
85. *Jones B.E.* Cytoarchitecture, transmitters and projections // *The Rat Nervous System.* / Ed.: G. Paxinos. – San Diego : Acad. Press, 1995. – P. 155–171.
86. *Jones B.E.* Arousal systems // *Front. Biosci.* – 2003. – Vol. 8. – P. 438–451.
87. *Jones B.E.* From waking to sleeping neuronal and chemical substrates // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2005. – Vol. 26. – P. 578–586.
88. *Jouvet M.* Mechanisms of the state of sleep: a neuropharmacological approach // *Sleep and Altered States of Consciousness* / Eds.: S.S. Kety, V. Evarts, H.L. Williams. – Baltimore : Williams and Wilkins, 1967. – P. 86–126.
89. *Jouvet M.* Role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle // *Ergeb. Physiol.* – 1972. – Vol. 4. – P. 166–307.
90. *Kim U., Sanchez-Vives M.V., McCormick D.A.* Functional dynamics of GABAergic inhibition in the thalamus // *Science.* – 1997. – Vol. 278. – P. 130–134.



91. *Kloet de E.R.* From vasotocin to stress and cognition // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 626. – P. 18–26.
92. *Korotkova T.M., Eriksson K.S., Haas H.L., Brown R.E.* Selective excitation of GABAergic neurons in the substantia nigra of the rat by orexin/hypocretin in vitro // *Regul. Pept.* – 2002. – Vol. 104. – P. 83–89.
93. *Krueger J.M., Obal F.J., Fang J. et al.* The role of cytokines in physiological sleep regulation // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 933. – P. 211–221.
94. *Krystal A.D., Goforth H.W., Roth T.* Effects of antipsychotic medications on sleep in schizophrenia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 23. – P. 150–160.
95. *Lai Y.Y., Siegel J.M.* Pontomedullary glutamate receptors mediating locomotion and muscle tone suppression // *J. Neurosci.* – 1991. – Vol. 11. – P. 2931–2937.
96. *Lancel M., Kromer S., Neumann I.D.* Intracerebral oxytocin modulates sleep–wake behaviour in male rats // *Regulatory Peptides.* – 2003. – Vol. 114. – P. 145–152.
97. *Landgraf R.* Intracerebrally released vasopressin and oxytocin: measurement, mechanisms and behavioural consequences // *J. Neuroendocrinol.* – 1995. – P. 243–253.
98. *Le Crom S., Kapsimali M, Barome P.-O. Vernier P.* Dopamine receptors for every species: gene duplications and functional diversification in craniates // *J. Structural and Functional Genomics.* – 2003. – Vol. 3. – P. 161–176.
99. *Lee M.G., Hassani O.K., Jones B.E.* Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle // *J. Eurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 6716–6720.
100. *Leppavuori A., Putkonen, P.T.* Alpha-adrenergic influences on the control of the sleep-waking cycle in the cat // *Brain Res.* – 1980. – Vol. 193. – P. 95–115.
101. *Lin J.S., Hou Y., Sakai K., Jouvét M.* Histaminergic descending inputs to mesopontine tegmentum and their role in the control of cortical activation and wakefulness in the cat // *J. Neurosci.* – 1996. – Vol. 16. – P. 1523–1537.
102. *Liu R.J., van den Pol A.N., Aghajanian G.K.* Hypocretins (orexins) regulate serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirect actions // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22. – P. 9453–9464.
103. *Lu J., Bjorkum A.A., Xu M. et al.* Selective activation of the extended ventrolateral preoptic nucleus during rapid eye movement sleep // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22. – P. 4568–4576.
104. *Lu J., Greco M.A., Shiromani P.J., Saper C.B.* Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep // *J. Neurosci.* – 2000. – Vol. 20. – P. 3830–3842.
105. *Luppi P.H.* Neurochemical aspects of sleep regulation with specific focus on slow-wave sleep // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 11 (Suppl.1). – P. 4–8.
106. *Luppi P.H., Charlety P.J., Fort P. et al.* Anatomical and electrophysiological evidence for a glycinergic inhibitory innervation of the rat locus coeruleus // *Neurosci. Lett.* – 1991. – Vol. 128. – P. 33–36.
107. *Luppi P.H., Clement O., Sapin E. et al.* Brainstem mechanisms of paradoxical (REM) sleep generation // *Pflugers Arch.* – 2012. – Vol. 463. – P. 43–52.
108. *Luppi P.H., Gervasoni D., Verret L. et al.* Paradoxical (REM) sleep genesis: The switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis // *J. Physiol. (Paris).* – 2006. – Vol. 100. – P. 271–283.
109. *Luppi P.H., Sakai K., Fort P. et al.* The nuclei of origin of monoaminergic, peptidergic, and cholinergic afferents to the cat nucleus reticularis magnocellularis: a double-labeling study with cholera toxin as a retrograde tracer // *J. Comp. Neurol.* – 1988. – Vol. 277. – P. 1–20.
110. *Lydic R., Baghdoyan H.A.* Acetylcholine modulates sleep and wakefulness: a synaptic perspective // *Neurochemistry of Sleep and Wakefulness* / Eds.: J.M. Monti, Pandi S.R., Perumal, C.M. Sinton. – Cambridge University Press, 2008. – P. 109–143.
111. *Lydic R., Baghdoyan H.A.* Pedunculopontine stimulation alters respiration and increases ACh release in the pontine reticular formation // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 264. – P. R544–R554.
112. *Lynch J.W.* Native glycine receptor subtypes and their physiological roles // *Neuropharmacol.* – 2009. – Vol. 56. – P. 303–309.
113. *Maggini C., Guazzelli M., Pieri M. et al.* REM latency in psychiatric disorders: polygraphic study on major depression, bipolar disorder-manic, and schizophrenic disorder // *New Trends Exp. Clin. Psychiatry.* – 1986. – Vol. 2. – P. 93–101.
114. *Marín O., González A., Smeets W.J.* Basal ganglia organization in amphibians: efferent connections of the striatum and the nucleus accumbens // *J. Comp. Neurol.* – 1997. – Vol. 380. – P. 23–50.
115. *Marín O., González A., Smeets W.J.* Basal ganglia organization in amphibians: afferent connections of the striatum and the nucleus accumbens // *J. Comp. Neurol.* – 1997. – Vol. 378. – P. 16–90.
116. *Marín O., Smeets W.J., González A.* Basal ganglia organization in amphibians: evidence for a common pattern in tetrapods // *Prog. Neurobiol.* – 1998. – Vol. 55. – P. 363–397.
117. *Matsumura H., Nakajima T., Osaka T. et al.* Prostaglandin D2-sensitive, sleep promoting zone defined in the ventral surface of the rostral basal forebrain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – Vol. 91. – P. 11998–12002.
118. *McCarley R.W., Hobson J.A.* Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model // *Science.* – 1975. – Vol. 189. – P. 58–60.
119. *McGinty D., Alam N., Gong H. et al.* Neurochemistry of the preoptic hypothalamic hypnogenic mechanism // *Neurochemistry of Sleep and Wakefulness* / Eds.: J.M. Monti, S.R. Pandi-Perumal, Ch.M. Sinton. – Cambridge University Press, 2008. P. 3–23.
120. *Minacate H.* Oxitocin/vasopressin and gonadotropin hormone from cephalopods to vertebrates // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1200. – P. 33–42.

121. *Monti J.M.* Catecholamines and the sleep-wake cycle. II. REM sleep // *Life Sci.* – 1983. – Vol. 32. – P. 1401–1415.
122. *Monti J.M.* Involvement of histamine in the control of the waking state // *Life Sci.* – 1993. – Vol. 53. – P. 1331–1338.
123. *Monti J.M.* Serotonin control of sleep-wake behavior // *Sleep Med. Rev.* – 2011. – Vol. 15. – P. 269–281.
124. *Monti J.M., Jantos H.* Effects of the serotonin 5HT1A receptor ligands flesinoxan and WAY 100635 given or microinjected into the laterodorsal tegmental nucleus on REM sleep in the rat // *Behav. Brain Res.* – 2004. – Vol. 151. – P. 159–166.
125. *Monti J.M., Jantos H.* Microinjection of the nitric oxide synthase inhibitor L-NAME into the lateral basal forebrain alters the sleep/wake cycle of the rat // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 28. – P. 239–247.
126. *Monti J.M., Jantos H.* Effects of the serotonin 5-HT 2A/2C receptor agonist DOI and of the selective 5-HT2A or 5-HT2C receptor antagonists EMD 281014 and SB-243213, respectively, on sleep and waking in the rat // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 553. – P. 163–170.
127. *Monti J.M., Jantos H.* The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking // *Prog. Brain Res.* – 2008. – Vol. 17. – P. 625–646.
128. *Monti J.M., Jantos H., Monti D.* Serotonin and sleep-wake regulation // *Neurochemistry of Sleep and Wakefulness / Eds.: J.M. Monti, S.R. Pandi-Perumal, C.M. Sinton.* – Cambridge University Press, 2008. – P. 244–283.
129. *Monti J.M., Jantos H., Ponzoni A. et al.* Role of nitric oxide in sleep regulation: effects of L-NAME, an inhibitor of nitric oxide synthase, on sleep in rats // *Behav. Brain Res.* – 1999. – Vol. 100. – P. 197–205.
130. *Monti J.M., Monti D.* Role of dorsal raphe nucleus serotonin 5-HT1A receptor in the regulation of REM sleep // *Life Sci.* – 2000. – Vol. 66. – P. 1999–2012.
131. *Monti J.M., Monti D.* The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking // *Sleep Med.* – 2007. – Vol. 11. – P. 113–133.
132. *Moore R., Bloom F.* Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems // *Ann. Rev. Neurosci.* – 1979. – P. 113–168.
133. *Morales F.R., Sampogna S., Rampon C. et al.* Brainstem glycinergic neurons and their activation during active (rapid eye movement) sleep in the cat // *Neurosci.* – 2006. – Vol. 142. – P. 37–47.
134. *Moruzzi G., Magoun H.W.* Brainstem reticular formation and activation of the EEG // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1949. – Vol. 1. – P. 455–473.
135. *Nadal M.* Secretory rhythm of vasopressin in healthy subjects with inversed sleep-wake cycle: evidence for the existence of an intrinsic regulation // *Eur. J. Endocrinol.* – 1996. – Vol. 134. – P. 174–176.
136. *Nathan C., Xie Q.* Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls // *Cell.* – 1994. – Vol. 78. – P. 915–918.
137. *Neary N.J., Norcutt G.* Nuclear organization of the bullfrog diencephalon // *J. Comp. Neurol.* – 1983. – Vol. 213. – P. 262–278.
138. *Neumann I.D., Wigger A., Torner L. et al.* Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus // *J. Neuroendocrinol.* – 2000. – P. 235–244.
139. *Nishino S., Shelton J., Renaud A. et al.* Effect of 5-HT1A receptor agonists and antagonists on canine cataplexy // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995. – Vol. 272. – P. 1170–1175.
140. *Nitz D., Siegel J.* GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 273. – P. R451–R455.
141. *Novak C.M., Nunez A.A.* Daily rhythms in Fos activity in the at ventrolateral preoptic area and midline thalamic nuclei // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – № 5 (Pt 2). – P. R1620–R1626.
142. *Obal F. Jr., Alfoldi P., Cady A.B. et al.* Growth hormone-releasing factor enhances sleep in rats and rabbits // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 1988. – Vol. 255. – P. R310–R316.
143. *Obal F. Jr., Krueger J.M.* GHRH and sleep // *Sleep Med. Rev.* – 2004. – P. 367–377.
144. *O'Brien L.M., Ivanenko A., Crabtree V.M. et al.* Sleep disturbances in children with attention deficit hyperactivity disorder // *Pediatr. Res.* – 2003. – Vol. 54. – P. 237–243.
145. *Okuno A., Fukuwatari T., Shibata K.* High tryptophan diet reduces extracellular dopamine release via kynurenic acid production in rat striatum // *J. Neurochem.* – 2011. – Vol. 118. – P. 796–805.
146. *Onoe H., Sakai K.* Kainate receptors: a novel mechanism in paradoxical (REM) sleep generation // *Neuroreport.* – 1995. – P. 353–356.
147. *Panula P., Pirvola U., Auvinen S., Airaksinen M.S.* Histamine-immunoreactive nerve fibers in the rat brain // *Neurosci.* – 1989. – Vol. 28. – P. 585–610.
148. *Parga J., Rodriguez-Pallares J., Munoz A. et al.* Serotonin decreases generation of dopaminergic neurons from mesencephalic precursors via serotonin type 7 and type 4 receptors // *Dev. Neurobiol.* – 2007. – Vol. 67. – P. 10–22.
149. *Parmentier R., Ohtsu H., Djebbara-Hannas Z. et al.* Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22. – P. 7695–7711.
150. *Pavel S., Adrien J.* Vasotocin increases quiet sleep and suppresses active sleep in newborn cats. Opposite effects after vasotocin immunoneutralization // *Brain Res. Bull.* – 1989. – Vol. 23. – P.463–466.
151. *Perras B., Wagner U., Born J., Fehm H.L.* Improvement of sleep and pituitary-adrenal inhibition after subchronic intranasal vasopressin treatment in elderly humans // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 35–44.
152. *Peterfi Z., McGinty D., Sarai E., Szymusiak R.* Growth hormone-releasing hormone activates sleep regulatory neurons of the rat preoptic hypothalamus // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2010. – Vol. 298. – P. R147–R156.

153. *Peyron C., Tighe D.K., van den Pol A.N. et al.* Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems // *J. Neurosci.* – 1998. – Vol. 18. – P. 9996–10015.
154. *Pompeiano M., Cirelli C., Tononi G.* Effects of sleep deprivation on fos-like immunoreactivity in the rat brain // *Arch. Ital. Biol.* – 1992. – Vol. 130. – P. 325–335.
155. *Porkka-Heiskanen T., Strecker R.E., Bjorkum A.A. et al.* Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness // *Science.* – 1997. – Vol. 276. – P. 1265–1268.
156. *Porkka-Heiskanen T., Alanko L., Stenberg D.* Neurochemistry of sleep // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2007. – Vol. 64. – P. 1187–1204.
157. *Porkka-Heiskanen T., Kalinchuk A.V.* Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis // *Sleep Med.* – 2011. – Vol. 15. – P. 123–135.
158. *Pulles L., Milan F.J., de la Torre M.* A segmental map of subdivisions in the diencephalons of the *Rana perezi*: Acetylcholinesterase-histochemical observations // *Brain Behav. Evol.* – 1996. – Vol. 7. – P. 279–310.
159. *Raggenbuss M.* Vasopressin- and oxytocin-induced activity in the central nervous system: electrophysiological studies using in vitro system // *Prog. Neurobiol.* – 2001. – Vol. 64. – P. 307–326.
160. *Rainnie D.G., Grunze H.C., McCarley R.W., Greene R.W.* Adenosine inhibition of mesopontine cholinergic neurons: implications for EEG arousal // *Science.* – 1994. – Vol. 263. – P. 689–692.
161. *Ramanathan G., Cilz N.I., Kurada L. et al.* Vasopressin facilitates GABAergic transmission in rat hippocampus via activation of V(1A) receptors // *Neuropharmacol.* – 2012. – Vol. 63. – P. 1218–1226.
162. *Renaud L.P., Bourque C.W.* Neurophysiology and neuropharmacology of hypothalamic magnocellular neurons secreting vasopressin and oxytocin // *Prog. Neurobiol.* – 1991. – Vol. 36. – P. 131–169.
163. *Sakai K., Crochet S.* Serotonergic dorsal raphe neurons cease firing by disfacilitation during paradoxical sleep // *Neuroreport.* – 2000. – P. 3237–3241.
164. *Sakai K., Crochet S., Onoe H.* Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical (REM) sleep // *Arch. Ital. Biol.* – 2001. – Vol. 139. – P. 93–107.
165. *Sakurai T.* The neural circuit of orexin (hypocretin) maintaining sleep and wakefulness // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2007. – P. 171–181.
166. *Sakurai T., Amemiya A., Ishii M. et al.* Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior // *Cell.* – 1998. – Vol. 92. – P. 1696.
167. *Sakurai T., Nagata R., Yamanaka A. et al.* Input of orexin/hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice // *Neuron.* – 2005. – Vol. 46. – N 2. – P. 297–308.
168. *Saper C.B., Cano G., Scammell T.E.* Homeostatic, circadian and emotional regulation of sleep // *J. Comp. Neurol.* – 2005. – Vol. 493. – P. 92–98.
169. *Satoh S., Matsamura H., Hayaishi O.* Involvement of adenosine A2A receptor in sleep promotion // *Eur. J. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 351. – P. 155–162.
170. *Scammell T.E., Gerashchenko D., Mochizuki T. et al.* An adenosine A2a agonist increases sleep and induces Fos in ventrolateral peroptic neurons // *Neurosci.* – 2001. – Vol. 107. – P. 653–663.
171. *Seifritz E., Moore P., Trachsel L. et al.* The 5-HT1A agonist ipsapirone enhances EEG slow wave activity in human sleep and produces a power spectrum similar to 5-HT2 blockade // *Neurosci. Lett.* – 1996. – Vol. 209. – P. 41–44.
172. *Sherin J.E., Elmquist J.K., Torrealba F., Saper C.B.* Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat // *J. Neurosci.* – 1996. – Vol. 18. – P. 4705–4721.
173. *Sherin J.E., Shiromani P.J., McCarley R.W., Saper C.B.* Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep // *Science.* – 1996. – Vol. 271. – P. 216–219.
174. *Siegel J.M.* Hypocretin (orexin): role in normal behavior and neuropathology // *Ann. Rev. Psychol.* – 2004. – Vol. 55. – P. 125–148.
175. *Sleep: Neurotransmitters and Neuromodulators / Ed.: A.N. Wauquier.* – New York : Raven Press, 1985.
176. *Smeets W.J., González A.* Catecholamine systems in the brain of vertebrates: new perspectives through a comparative approach // *Brain Res. Rev.* – 2000. – Vol. 33. – P. 308–379.
177. *Smeets W.J.A.J., Marin O., Gonzalez A.* Evolution of basal ganglia: new perspectives through a comparative approach // *J. Anat.* – 2000. – Vol. 196. – P. 501–517.
178. *Smeets W.J.A.J., Reiner A.* Catecholamines in the CNS of vertebrates: current concepts of evolution and functional significance // *Phylogeny and Development of Catecholamine Systems in the CNS of Vertebrates / Eds.: W.J.A.J. Smeets, A. Reiner.* – Cambridge University Press, 1994. – P. 463–481.
179. *Sofroniew M.V., Eckenstein F., Thoenen H., Cuello A.C.* Topography of choline acetyltransferase-containing neurons in the forebrain of the rat // *Neurosci. Lett.* – 1982. – Vol. 33. – P. 7–12.
180. *Sorensen E., Bjorvatn B., Ursin R.* Sleep-wake effects following the selective 5-HT(1A) receptor antagonist p-MPPI in the freely moving rat // *Behav. Brain Res.* – 2000. – Vol. 114. – P. 31–38.
181. *Stanford S.C.* 5-Hydroxytryptamine // *Neurotransmitters, Drugs, and Brain Function / Ed.: R.A. Webster.* – Chichester : John Wiley & Sons, 2001. – P. 187–209.
182. *Steinberg D.* Neuroanatomy and neurochemistry of sleep // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2007. – Vol. 64. – P.1187–1204.
183. *Steinberg D., Litonius E.E., Halldner L. et al.* Sleep and its homeostatic regulation in mice lacking the adenosine A1 receptor // *Sleep Res.* – 2003. – Vol. 12. – N 4. – P. 283–290.
184. *Steinberg D., Porka-Heiskanen T.* Adenosine and sleep-wake regulation // *Neurochemistry of Sleep and Wakefulness / Eds.: J.M. Monti, S.R. Pandi-Perumal, Ch.M. Sinton.* – Cambridge University Press. – 2008. – P. 337–564.



185. *Steininger T.L., Alam M.N., Gong H. et al.* Sleep-waking discharge of neurons in posterior lateral hypothalamus of the albino rat // *Brain Res.* – 1999. – Vol. 840. – P. 138–147.
186. *Steriade M., Glenn L.L.* Neocortical and caudate projections of intralaminar thalamic neurons and their synaptic excitation from mid-brain reticular core // *J. Neurophysiol.* – 1982. – Vol. 48. – P. 352–371.
187. *Steriade M., McCarley R.* *Brain Control of Wakefulness and Sleep.* – New York: Kluwer Plenum, 2005.
188. *Surendran S., Rady P.L., Szucs S. et al.* High level of orexin A observed in the phenylketonuria mouse brain is due to the abnormal expression of prepro-orexin // *Biochem. Biophys. Res. Com.* – 2004. – Vol. 317. – P. 522–526.
189. *Szymusiak R., Gvilia I., McGinty D.* Hypothalamic control of sleep // *Sleep Med.* – 2007. – Vol. 8. – P. 291–301.
190. *Szymusiak R., McGinty D.* Hypothalamic regulation of sleep and arousal // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 1129. – P. 275–286.
191. *Takahashi Y., Kipnis D.M., Daughaday W.H.* Growth hormone secretion during sleep // *J. Clin. Invest.* – 1968. – Vol. 47. – P. 2079–2090.
192. *Thakkar M.M., McCarley R.W.* Histamine in the control of sleep-wakefulness // *Neurochemistry of Sleep and Wakefulness* / Eds.: J.M. Monti, S.R. Pandi-Perumal, Ch.M. Sinton. – Cambridge University Press. – 2008. – P. 14–178.
193. *Thorpe A.J., Cleary J.P., Levine A.S., Kotz S.M.* Centrally administered orexin A increases motivation for sweet pellets in rats // *Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 182. – P. 75–83.
194. *Thorpy M.J., Adler C.H.* Parkinson's disease and sleep // *Neurol. Clin.* – 2005. – P. 1187–1208.
195. *Tobler I., Borbely A.* Sleep regulation after reduction of brain serotonin: effect of p-chlorophenylalanine combined with sleep deprivation in the rat // *Sleep.* – 1982. – Vol. 5. – P. 145–153.
196. *Toppila J., Alanko L., Asikainen M. et al.* Sleep deprivation increases somatostatin and growth hormone-releasing hormone messenger RNA in the rat hypothalamus // *J. Sleep Res.* – 1997. – P. 171–178.
197. *Trbovic S.M.* Schizophrenia as a possible dysfunction of the suprachiasmatic nucleus // *Med. Hypotheses.* – 2010. – Vol. 74. – P. 127–131.
198. *Trulsson M.E., Jacobs B.L.* Raphe unit activity in freely moving cats: correlation with level of behavioral arousal // *Brain Res.* – 1979. – Vol. 163. – P. 135–150.
199. *Urade Y., Eguchi N., Qu W.M. et al.* Sleep regulation in adenosine A2A receptor-deficient mice // *Neurology.* – 2003. – Vol. 61. – N 11 (Supp. 6). – P. S94–S96.
200. *Uschakov A., Gong H., McGinty D., Szymusiak R.* Sleep-active neurons in the preoptic area project to the hypothalamic paraventricular nucleus and perifornical lateral hypothalamus // *Eur. J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 23. – P. 3284–3296.
201. *Van Cauter E., Plat L., Copinschi G.* Interrelations between sleep and the somatotrophic axis // *J. Neurophysiol.* – 1998. – Vol. 21. – P. 553–566.
202. *Vanni-Mercier G., Gigout S., Debilly G., Lin J.S.* Waking selective neurons in the posterior hypothalamus and their response to histamine H3-receptor ligands: an electrophysiological study in freely moving cats // *Behav. Brain Res.* – 2003. – Vol. 144. – P. 227–241.
203. *Villar-Cerviño V., Barreiro-Iglesias A., Anadón R., Rodicio M.C.* Distribution of glycine immunoreactivity in the brain of adult sea lamprey (*Petromyzon marinus*). Comparison with gamma-aminobutyric acid // *J. Comp. Neurol.* – 2008. – Vol. 507. – P. 1441–1463.
204. *Vincent J.D.* From phylogenesis to physiology: dopamine receptors // *Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.* – 1996. – Vol. 151. – P. 417–427.
205. *Watson C.O., Helen A., Baghdoyan H.A., Lydic R.* Neuropharmacology of sleep and wakefulness // *Sleep Med. Clin.* – 2010. – Vol. 5. – P. 513–528.
206. *Welsh J.H.* Distribution of serotonin in the nervous system of various animal species // *Advances in Pharmacology.* Vol. 6. Pt A. – N.-Y.; London: Acad. Press, 1968. – P. 171–190.
207. *Westhoff G., Roth G.* Morphology and projection pattern of medial and dorsal pallial neurons in the frog *Discoglossus pictus* and the salamander *Plethodon jordani* // *J. Comp. Neurol.* – 2002. – Vol. 445. – P. 97–121.
208. *Wied de D., Diamant M., Fodor M.* Central nervous system effects of the neurohypophyseal hormones and related peptides // *Front. Neuroendocrinol.* – 1993. – Vol. 14. – P. 251–302.
209. *Williams J.A., Reiner P.B.* Noradrenaline hyperpolarizes identified rat mesopontine cholinergic neurons in vitro // *J. Neurosci.* – 1993. – Vol. 13. – P. 3878–3883.
210. *Wu M., Zhang Z., Leranath C. et al.* Hypocretin increases impulse flow in the septohippocampal GABAergic pathway: implications for arousal via a mechanism of hippocampal disinhibition // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22. – P. 7754–7765.
211. *Yamamoto K., Vernier P.* The evolution of dopamine systems in chordates // *Front. Neuroanat.* – 2011. – Vol. 5. – P. 21.
212. *Yamamura T., Harada K., Okamura A., Kemmotsu O.* Is the site of action of ketamine anesthesia the N-methyl-D-aspartate receptor? // *Anesthesiology.* – 1990. – Vol. 72. – P. 704–710.
213. *Yon L., Feuilloley M., Charnay Y., Vaudry H.* Immunohistochemical localization of delta sleep-inducing peptide-like immunoreactivity in the central nervous system and pituitary of the frog *Rana ridibunda* // *Neurosci.* – 1992. – Vol. 47. – P. 221–240.
214. *Zhdanova I.V.* Sleep in zebrafish // *Zebrafish.* – 2006. – Vol. 3. – P. 215–226.
215. *Zhdanova I.V., Wurtman R.J.* The pineal hormone – melatonin // *Endocrinology: Basic and Clinical Principles* / Eds.: P.M. Conn, S. Melmed. – Totowa, N.J.: Humana Press. – 1998. – P. 279–290.