nature REVIEWS NEUROSCIENCE

Регуляция сна у млекопитающих

Ronald McGregor and Jerome Siegel

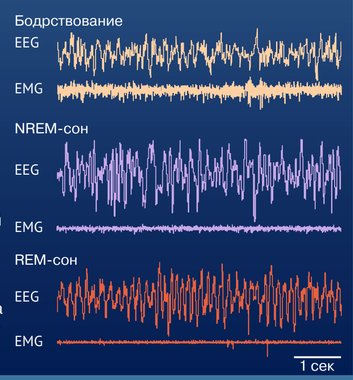
Наступление сна у млекопитающих связано с увеличением активности нейронов, активных во время сна, и снижением активности нейронов, активных при бодрствовании. У большинства млекопитающих, включая человека, сон состоит из REM фазы (быстрого сна) и NREM фазы (медленного сна). Проведённые на грызунах и кошках исследования показали, что нейроны, активные во время NREM фазы сна, разбросаны группами между базальной частью переднего мозга и продолговатым мозгом. Для запуска фазы REM-сна, напротив, достаточно лишь участия моста - главной локализации REM-активных нейронов. SCN регулирует склонность ко сну 24 часа в сутки. Здесь мы приводим краткий обзор современного понимания возникновения, функции и патологии сна.

MERCK
Be well

Основные знания о сне

Сон включает 2 отдельных состояния: REM-сон и NREM-сон. При засыпании люди обычно входят в состояние NREM-сна, который характеризуется высоковольтажными медленными кортикальными волнами EEG, регулярной частотой дыхания и сердцебиения и снижением мышечного тонуса (что видно на EMG) по сравнению с бодрствованием. Фаза REM-сна обычно следует за фазой NREM-сна и характеризуется низковольтажными кортикальными волнами, которые у людей, собак и кошек похожи на те, что возникают во время бодрствования. У грызунов во время фазы REM-сна наблюдаются выраженные тета-волны (4–8 Гц). Фаза REM-сна часто характеризуется нерегулярной частотой дыхания и сердцебиения, эрекцией полового члена и клитора, быстрыми движениями глаз и парадоксально минимальным мышечным тонусом. REM и NREM фазы сменяются на протяжении сна, и люди могут пробуждаться из любой фазы. Прямой переход из бодрствования в фазу REM-сна обычно наблюдается при патологических состояниях, таких как нарколепсия. Приведённые записи EEG и EMG получены у мышей.

Количество времени, проведённое в бодрствовании и во сне, находится под контролем циркадной (см. ниже) и гомеостатической регуляции. Нейрональные механизмы гомеостатического контроля остаются неясными, но, учитывая активирующие эффекты кофеина - антагониста аденозиновых рецепторов, можно говорить, что в контроль глубокого сна вовлечён аденозин[1-3]. Взаимодействие между циркадными и гомеостатическими механизмами было смоделировано Borbely[4]. Депривация сна или REM-фазы сна приводит к “синдрому отдачи” этих состояний после периода депривации. Длительность потерянного сна обычно не восстанавливается, но компенсаторный сон может считаться более “крепким”, с более высоковольтажными медленными волнами в фазе NREM-сна и более быстрыми движениями глаз и подёргиваниями в течение фазы REM-сна.



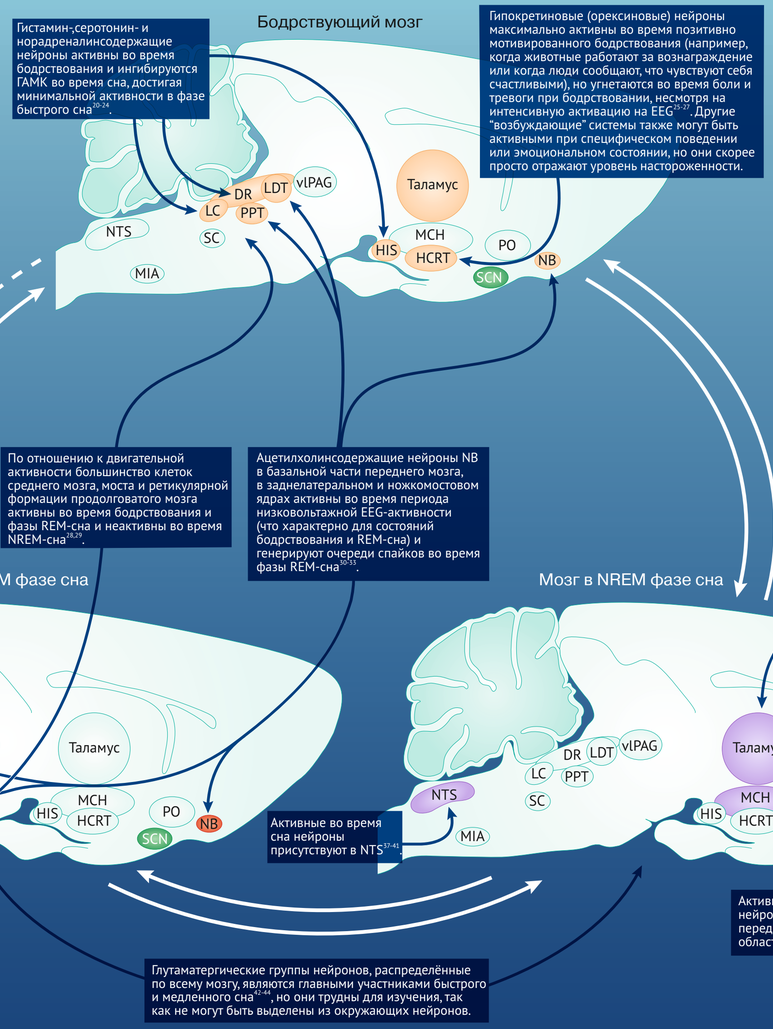
Почему мы спим

Насчёт функциональной роли сна и его фаз единого мнения нет. Новейшими объяснениями функции сна являются синаптическая перестройка и гомеостаз[5, 6], выведение метаболитов из мозга[7] и иммунная гипотеза[8]. Суточная продолжительность сна у разных видов млекопитающих значительно варьирует - от 2 до 20 часов. Продолжительность сна не является строго связанной с размером мозга или отношением веса мозга к весу тела, но связана с видоспецифичным рационом: травоядные спят мало, всеядные спят больше и плотоядные спят больше всех[9]. Эта модель согласуется с адаптивной ролью сна в усвоении и запасании энергии. Параметры сна у людей не коррелируют со способностями к обучению[10,11] или IQ[12,13].

Циркадный контроль сна

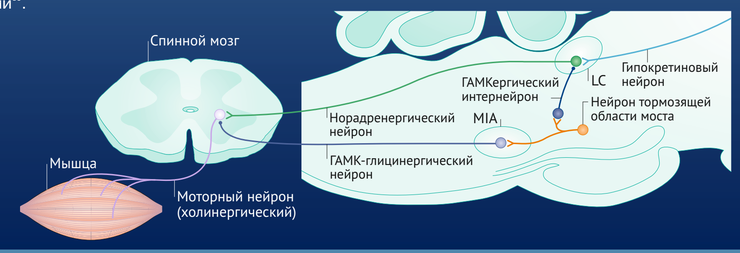
SCN является главным синхронизатором 24-часовых ритмов и оказывает сильное влияние на фазы сна[14]. У приматов SCN регулирует циркадные сигналы поддержания состояния готовности, которые препятствуют сонливости в течение дня[15,16]. Когда это влияние утихает, запускается цикл REM-/NREM-сна. Циркадный ритм также влияет на соотношение фаз сна, увеличивая продолжительность и интенсивность фазы REM-сна к концу ночи. Воздействие света через ретино-гипоталамическую меланопсиновую систему связывает циркадный ритм со световым днём[17]. Тот факт, что животные без SCN продолжают придерживаться ожидаемой длительности REM и NREM фаз сна, говорит о том, что SCN не является необходимым для обеспечения этих состояний[18,19].

Цикл сна и нейрональные корреляты сна и бодрствования



Ослабление мышечного тонуса во время REM фазы сна

Моторные нейроны получают проекции от ГАМК-глициновой моторно-ингибирующей системы в медиальном продолговатом мозге[51] и активирующие сигналы от норадренергических нейронов из голубого пятна и других норадренергических нейронов ствола мозга[52,53]. Во время бодрствования каудальная проекция от гипокретиновых нейронов в голубое пятно поддерживает активность норадренергических клеток[12,54-57]. Во время фазы REM-сна мышечный тонус выключается или ослабляется путём активации ГАМК-глициновых окончаний на моторных нейронах и одновременной инактивацией норадренергических стимулов моста[58]. Этот же механизм может быть патологически запущен у людей с нарколепсией, что приводит к возникновению каталепсии[51-53]. Подавлять состояние каталепсии у пациентов с нарколепсией могут агонисты адренорецепторов. При нарушениях поведения в фазе REM-сна система подавления мышечного тонуса не активируется полностью, в результате чего во время REM-сна происходит “отыгрывание” сновидений[59].



Нарушения сна

Заболевание	Клинические проявления	Механизм нарушения	Терапия первой линии
Бессонница[60]	Неспособность засыпать или поддерживать состояние сна; ощущение недостатка сна (даже после нормального сна)	Неизвестен в большинстве случаев; редко – повреждения мозга; может протекать с перевозбуждением, депрессией и PTSD	Когнитивная поведенческая терапия
Апноэ во сне[61]	Прерывистое, затрудненное дыхание, приводящее к гипоксии	Уменьшение диаметра дыхательных путей и ослабление тонуса дыхательных мышц, приводящее к коллапсу дыхательных путей во время сна	Постоянное положительное давление в дыхательные пути, нагнетаемое через маску
Нарушения поведения в REM фазе сна[59]	“Отыгрывания” снов, травмы во время сна	Повреждение регионов ствола мозга, тормозящих движения	Клоназепам
Периодические движения ногами, часто наблюдается вместе с синдромом “беспокойных ног”[62]	Регулярные подергивания конечностями, обычно ногами	Неизвестен, скорее всего нарушения в стволе мозга	Агонисты дофаминовых рецепторов
Нарколепсия[63]	Сонливость, каталепсия, галлюцинации при засыпании и во время выхода из сна, сонный паралич	Гибель гипокретиновых нейронов[15,56]; значительное увеличение числа гистаминергических нейронов[64,65]	Стимуляторы, подавляющие сонливость, антидепрессанты или агонисты адренорецепторов для предотвращения каталепсии, натрия оксибутират для обоих симптомов

BE WELL.
NOT A WISH. A PROMISE.
For more than 150 years, a very special passion has driven the people of Merck. Our goal is to develop medicines, vaccines, and animal health innovations that will improve the lives of millions. Still, we know there is much more to be done. And we're doing it, with a long-standing commitment to research and development. We're just as committed to expanding access to healthcare and working with others who share our passion to create a healthier world. Together, we'll meet that challenge. Promise.

Please visit our website www.merck.com. For more information about getting Merck medicines and vaccines for free, visit merckhelps.com or call 800-727-5400

Сокращения

DR, дорсальное ядро шва
EEG, электроэнцефалограмма
EMG, электромиограмма
HCRT, гипокретин (орексин)
HIS, гистамин
LC, locus coeruleus, голубое пятно
LDT, заднелатеральное ядро покрышки
MCH, меланин-концентрирующий гормон
MIA, ингибирующая область продолговатого мозга
NB, базальное ядро
NREM, Non-REM, медленные движения глаз
NTS, ядро одиночного пути
PO, преоптическая область гипоталамуса
PPT, ножкомостовое ядро покрышки
PTSD, посттравматическое стрессовое расстройство
REM, быстрые движения глаз
SC, subcoeruleus, подголубоватое ядро
SCN, супрахиазматическое ядро
vlPAG, переднелатеральная область центрального серого вещества

MEDACH.PRO

Affiliations
R.M. and J.S. are at the Department of Psychiatry and Brain Research Institute, University of California Los Angeles (UCLA) School of Medicine, Veterans' Affairs Greater Los Angeles Healthcare System (VA GLAHS), 16111 Plummer Street North Hills, 151A3, California 91343, USA

Correspondence to J.S.
e-mail: jsiegel@ucla.edu

Competing interests statement
The authors declare no competing interests.

For the reference list, please see:
http://www.nature.com/nrn/posters/sleep

The poster content is peer reviewed, editorially independent and the sole responsibility of Nature Publishing Group.
Edited by Darran Yates; copyedited by Natasha Bray; designed by Jennie Vallis.

© 2015 Nature Publishing Group.

http://www.nature.com/nrn/posters/sleep

© 2015 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

Reference list for the poster | **Control of sleep in mammals**
Ronald McGregor and Jerome Siegel

1. Bjorness, T. E. & Greene, R. W. Adenosine and sleep. *Curr. Neuropharmacol.* **7**, 238–245 (2009).
2. Porkka-Heiskanen, T. Sleep regulatory factors. *Arch. Ital. Biol.* **152**, 57–65 (2014).
3. Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E. & McCarley, R. W. Control of sleep and wakefulness. *Physiol. Rev.* **92**, 1087–1187 (2012).
4. Borbely, A. A. & Achermann, P. in *Principles and Practice of Sleep Medicine* (eds Kryger, M. H., Roth, T. & Dement, W. C.) 405–417 (Elsevier Saunders, 2005).
5. Krueger, J. M., Obal, F. J. & Fang, J. Why we sleep: a theoretical view of sleep function. *Sleep Med. Rev.* **3**, 119–129 (1999).
6. Tononi, G. & Cirelli, C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron* **81**, 12–34 (2014).
7. Xie, L. *et al*. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* **342**, 373–377 (2013).
8. Opp, M. R. Sleeping to fuel the immune system: mammalian sleep and resistance to parasites. *BMC Evol. Biol.* **9**, 8 (2009).
9. Siegel, J. M. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature* **437**, 1264–1271 (2005).
10. Ackermann, S., Hartmann, F., Papassotiropoulos, A., de Quervain, D. J. & Rasch, B. No associations between interindividual differences in sleep parameters and episodic memory consolidation. *Sleep* **38**, 951–959 (2014).
11. Rasch, B., Pommer, J., Diekelmann, S. & Born, J. Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat. Neurosci.* **12**, 396–397 (2009).
12. Siegel, J. M. *in Principles and Practice of Sleep Medicine* (eds Kryger, M. H., Roth, T. & Dement, W. C.) 92–111 (Elsevier, 2011).
13. Siegel, J. M. The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science* **294**, 1058–1063 (2001).
14. Partch, C. L., Green, C. B. & Takahashi, J. S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol.* **24**, 90–99 (2014).
15. Edgar, D. M., Dement, W. C. & Fuller, C. A. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep–wake regulation. *J. Neurosci.* **13**, 1065–1079 (1993).
16. Lee, M. L., Swanson, B. E. & de la Iglesia, H. O. Circadian timing of REM sleep is coupled to an oscillator within the dorsomedial suprachiasmatic nucleus. *Curr. Biol.* **19**, 848–852 (2009).
17. Santhi, N. *et al.* The spectral composition of evening light and individual differences in the suppression of melatonin and delay of sleep in humans. *J. Pineal Res.* **53**, 47–59 (2012).
18. Coindet, J., Chouvet, G. & Mouret, J. Effects of lesions of the suprachiasmatic nuclei on paradoxical sleep and slow wave sleep circadian rhythms in the rat. *Neurosci. Lett.* **1**, 243–247 (1975).
19. Shiromani, P. J. et al. Sleep rhythmicity and homeostasis in mice with targeted disruption of mPeriod genes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **287**, R47–R57 (2004).
20. Aston-Jones, G. & Bloom, F. E. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep–waking cycle. *J. Neurosci.* **1**, 876–886 (1981).
21. McGinty, D. J. & Harper, R. M. Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res.* **101**, 569–575 (1976).
22. Nitz, D. & Siegel, J. M. GABA release in the posterior hypothalamus of the cat as a function of sleep/wake state. *Amer. J. Physiol.* **40**, R1707–R1712 (1996).
23. Nitz, D. & Siegel, J. M. GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep. *Amer. J. Physiol.* **273**, R451–R455 (1997).
24. Nitz, D. & Siegel, J. M. GABA release in the cat locus coeruleus as a function of the sleep/wake state. *Neuroscience* **78**, 795–801 (1997).
25. McGregor, R., Wu, M.-F., Barber, G., Ramanathan, L. & Siegel, J. M. Highly specific role of hypocretin (orexin) neurons: differential activation as a function of diurnal phase, operant reinforcement vs. operant avoidance and light level. *J. Neurosci.* **31**, 15455–15467 (2011).
26. Blouin, A. M. *et al*. Human hypocretin and melanin-concentrating hormone levels are linked to emotion and social interaction. *Nat. Commun.* **4**, 1547 (2013).
27. Baimel, C. et al. Orexin/hypocretin role in reward: implications for opioid and other addictions. *Br. J. Pharmacol.* **172**, 334–348 (2015).
28. Siegel, J. M. & Tomaszewski, K. S. Behavioral organization of reticular formation: studies in the unrestrained cat. I. Cells related to axial, limb, eye, and other movements. *J. Neurophysiol.* **50**, 696–716 (1983).
29. Siegel, J. M., Tomaszewski, K. S. & Wheeler, R. L. Behavioral organization of reticular formation: studies in the unrestrained cat: II. Cells related to facial movements. *J. Neurophysiol.* **50**, 717–723 (1983).
30. Jones, B. E. Modulation of cortical activation and behavioral arousal by cholinergic and orexinergic systems. *Ann. N. Y. Acad Sci.* **1129**, 26–34 (2008).
31. Lapierre, J. L. *et al*. Cortical acetylcholine release is lateralized during asymmetrical slow-wave sleep in northern fur seals. *J. Neurosci.* **27**, 11999–12006 (2007).
32. Steriade, M., Pare, D., Datta, S., Oakson, G. & Curro, D. Different cellular types in mesopontine cholinergic nuclei related to ponto-geniculo-occipital waves. *J. Neurosci.* **10**, 2560–2579 (1990).
33. Steriade, M., Datta, S., Pare, D., Oakson, G. & Curro, D. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J. Neurosci.* **10**, 2541–2559 (1990).
34. Siegel, J. M. Behavioral relations of medullary reticular formation cells. *Exp. Neurol.* **65**, 691–698 (1979).
35. Siegel, J. M. *et al*. Activity of medial mesopontine units during cataplexy and sleep-waking states in the narcoleptic dog. *J. Neurosci.* **12**, 1640–1646 (1992).
36. Luppi, P. H. *et al*. The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep Med. Rev.* **15**, 153–163 (2011).
37. Eguchi, K. & Satoh, T. Characterization of the neurons in the region of solitary tract nucleus during sleep. *Physiol. Behav.* **24**, 99–102 (1980).
38. Euchi, K. & Satoh, T. Convergence of sleep-wakefulness subsystems onto single neurons in the region of cat's solitary tract nucleus. *Arch. Ital. Biol.* **118**, 331–345 (1980).
39. Golanov, E. V. & Reis, D. J. Neurons of nucleus of the solitary tract synchronize the EEG and elevate cerebral blood flow via a novel medullary area. *Brain Res.* **892**, 1–12 (2001).
40. Key, B. & Mehta, V. Changes in electrocortical activity induced by the perfusion of 5 hydroxtryptamine into the nucleus of the solitary tract. *Neuropharmacology* **16**, 99–106 (1977).
41. Magnes, J., Moruzzi, G. & Pompeiano, O. Synchronization of the EEG produced by low-frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. *Arch. Ital. Biol.* **99**, 33–67 (1961).
42. Lai, Y. Y. & Siegel, J. M. Pontomedullary glutamate receptors mediating locomotion and muscle tone suppression. *J. Neurosci.* **11**, 2931–2937 (1991).
43. Lai, Y. Y., Clements, J. & Siegel, J. Glutamatergic and cholinergic projections to the pontine inhibitory area identified with horseradish peroxidase retrograde transport and immunohistochemistry. *J. Comp. Neurol.* **336**, 321–330 (1993).
44. Lai, Y. Y. *et al.* Brainstem projections to the ventromedial medulla in cat: retrograde transport horseradish peroxidase and immunohistochemical studies. *J. Comp. Neurol.* **408**, 419–436 (1999).
45. Villablanca, J. & Salinas-Zeballos, M. E. Sleep–wakefulness, EEG and behavioral studies of chronic cats without the thalamus: The 'athalamic' cat. *Arch. Ital. Biol.* 1**10**, 383–411 (1972).
46. Steriade, M. Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci.* **28**, 317–324 (2005).
47. Jego, S. *et al*. Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. *Nat. Neurosci.* **16**, 1637–1643 (2013).
48. Konadhode, R. R. et al. Optogenetic stimulation of MCH neurons increases sleep. *J. Neurosci.* **33**, 10257–10263 (2013).
49. Luppi, P. H., Clement, O. & Fort, P. Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control. *Curr. Opin. Neurobiol.* **23**, 786–792 (2013).
50. Szymusiak, R., Gvilia, I. & McGinty, D. Hypothalamic control of sleep. *Sleep Med.* **8**, 291–301 (2007).
51. Siegel, J. M. *et al.* Neuronal activity in narcolepsy: identification of cataplexy-related cells in the medial medulla. *Science* **252**, 1315–1318 (1991).
52. John, J., Wu, M.-F., Boehmer, L. N. & Siegel, J. M. Cataplexy-active neurons in the posterior hypothalamus: implications for the role of histamine in sleep and waking behavior. *Neuron* **42**, 619–634 (2004).
53. Wu, M. F. *et al*. Locus coeruleus neurons: cessation of activity during cataplexy. *Neuroscience* **91**, 1389–1399 (1999).
54. Peyron, C. *et al*. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J. Neurosci.* **18**, 9996–10015 (1998).
55. Peyron, C. *et al.* A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat. Med.* **6**, 991–997 (2000).
56. Thannickal, T. C. *et al*. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* **27**, 469–474 (2000).
57. Schwarz, P. B., Mir, S. & Peever, J. H. Noradrenergic modulation of masseter muscle activity during natural rapid eye movement sleep requires glutamatergic signalling at the trigeminal motor nucleus. *J. Physiol.* **592**, 3597–3609 (2014).
58. Mileykovskiy, B. Y., Kiyashchenko, L. I., Kodama, T., Lai, Y. Y. & Siegel, J. M. Activation of pontine and medullary motor inhibitory regions reduces discharge in neurons located in the locus coeruleus and the anatomical equivalent of the midbrain locomotor region. *J. Neurosci.* **20**, 8551–8558 (2000).
59. Schenck, C. H. Rapid eye movement sleep behavior disorder: current knowledge and future directions. *Sleep Med.* **14**, 699–702 (2013).
60. Buysse, D. J. Insomnia. *JAMA* **309**, 706–716 (2013).
61. Donovan, L. M., Boeder, S., Malhotra, A. & Patel, S. R. New developments in the use of positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *J. Thorac.* Dis. **7**, 1323–1342 (2015).
62. Hogl, B. & Comella, C. Therapeutic advances in restless legs syndrome (RLS). *Mov. Disord.* **30**, 1574–1579 (2015).
63. Thorpy, M. Update on therapy for narcolepsy. *Curr. Treat. Options Neurol.* **17**, 1–12 (2015).
64. John, J. *et al*. Greatly increased numbers of histamine cells in human narcolepsy with cataplexy. *Ann. Neurol.* **74**, 786–793 (2013).
65. Valko, P. O. *et al.* Increase of histaminergic tuberomammillary neurons in narcolepsy. *Ann. Neurol.* **74**, 794–804 (2013).