

# Как возникла наука о сне

И.М.Завалко, В.М.Ковальзон

**С**омнология — одна из наиболее бурно развивающихся областей нейронаук, изучающая механизмы и функции сна, а также заболевания, связанные с его нарушением. [1—4]. Наука эта молодая (в прошлом году ей исполнилось 60 лет), однако сон и сновидения интересовали людей с древнейших времен. О том, как формировалась современная сомнология, и пойдет речь в нашей статье.

Сон всегда ассоциировался с чем-то магическим, а сновидения многие народы считали способом общения с потусторонним миром. В Древней Греции в храмах, посвященных богу врачевания Асклепию, по сновидениям «диагностировали» болезни. Во многих древних культурах сон рассматривался как состояние, промежуточное между жизнью и смертью. Об этом говорят существующие и в настоящее время поверья, согласно которым душа человека во время сна выходит за пределы тела и парит в «мировом космосе», а утром возвращается. Но если разрисовать лицо краской или изменить внешний облик человека, то душа не сможет узнать свое тело и человек умрет [5]. Такие представления опирались на отсутствие у спящего человека реакции на внешние воздействия, а также на редкие случаи смерти во сне или при пробуждении (в современном понимании — от инфаркта или инсульта).

О связи сна со смертью упоминается и в древнегреческой



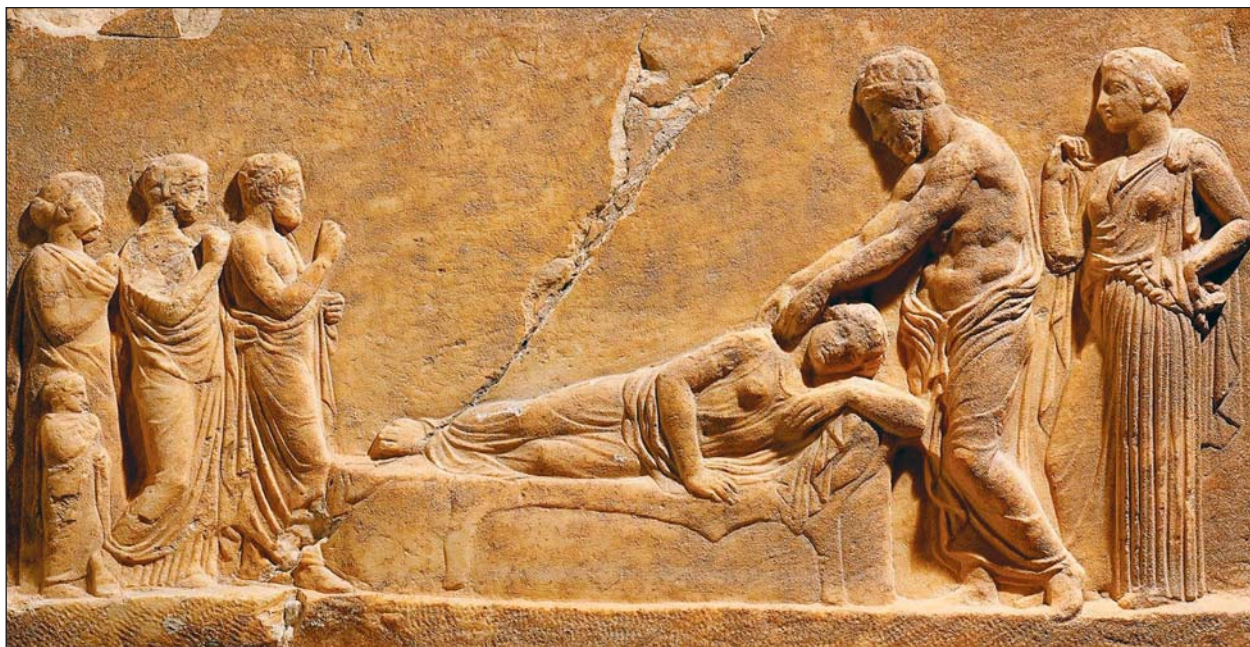
**Ирина Михайловна Завалко**, младший научный сотрудник Института медико-биологических проблем РАН. Член молодежного комитета секции сомнологии физиологического общества им. И.П.Павлова, участница программы Европейского общества по исследованию сна. Основные научные интересы связаны с психофизиологическим и клиническим изучением сна.



**Владимир Матвеевич Ковальзон**, доктор биологических наук, нейрофизиолог, специалист по экспериментальному изучению сна, главный научный сотрудник Института проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова РАН, председатель секции сомнологов физиологического общества им. И.П.Павлова. Занимается общей и экспериментальной сомнологией.

мифологии. Так, бог сна Гипнос приходился братом богу смерти Танатосу и перевозчику душ умерших Харону. Такой же взгляд на природу сна отразился и в античной философии. Аристотель в дошедших до нас трактатах говорит о близости сна к состоянию смерти: «...сон же, по-видимому, принадлежит по своей природе к такого рода состояниям, как, например, пограничное между жизнью и не жизнью, и спящий ни не существует вполне, ни существует, ибо состоянию бодрствования жизнь присуща главным образом благодаря ощущению» [6].

Понимание сна как состояния, близкого к смерти, царило в умах европейцев до конца XIX века, что во многом задержало возникновение и замедлило развитие науки о сне. Однако на Востоке, в Индии и Китае, сон занимал более почетное место. Индийские религиозно-философские трактаты Веды и Упанишады, созданные неизвестными авторами, в течение многих веков передавались устно и, наконец, были записаны на санскрите на древесной коре и пальмовых листьях. В этих записях, чудом дошедших до наших дней, описывалось два вида сна — без сновидений (глубокий) и со сновидениями, причем сновидения рассматривались уже как отдельная форма сознания [7]. Такое понятие близко к со-



Асклепий врачует спящего пациента наложением рук. Барельеф, V в. до н.э. Археологический музей Пирея, Греция.



Ночь и двое ее сыновей — Сон и Смерть (фрагмент). Работа немецкого художника А.Я.Карстенса (конец XVIII в.). Веймар, Германия.

временным классификациям сна, выделяющим три функциональных состояния: бодрствование, медленный и быстрый сон\*.

\* Термины «медленный» и «быстрый» сон имеют около десятка пар синонимов (медленноволновый — быстроволновый; обычный, ортодоксальный — парадоксальный; сон без быстрых движений глаз — сон с быстрыми движениями глаз; телэнцефалический — ромбэнцефалический; спокойный — активированный и т.д.). Единой общепринятой англоязычной терминологии пока не выработано. Здесь мы используем парные русскоязычные термины, рекомендованные основателем отечественной «медицины сна» и физиологии сна человека А.М.Вейном.

### Предвестники современной сомнологии

Хотя представление о родстве сна и смерти и задержало его изучение на столетия, еще в Средневековье велись некоторые рассуждения о причинах возникновения сна. В XII в. монахиня Хильдегарда из Бингена считала его сродни потреблению пищи и связывала с грехопадением Адама. В XVII—XVIII вв. причинами сна считали недостаток или избыток каких-либо основополагающих субстанций: недостаток «животного духа», расходующегося при физических нагрузках; нехватку «жизненного эфира», вызываемую утомлением; избыток «нервного духа», выделяемого во время бодрствования мозгом; сгущение крови, препятствующее току «духов», и т.д. [8].

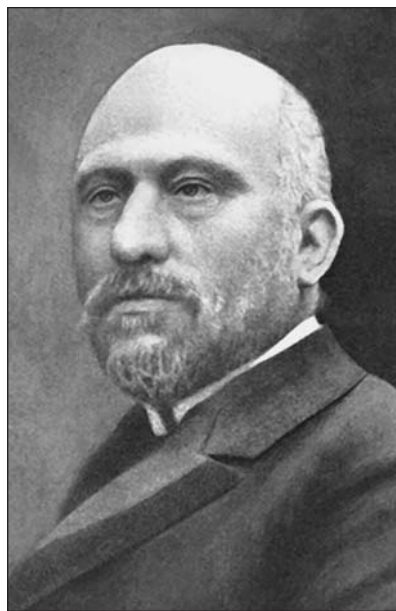
В XIX в. мистические понятия постепенно стали уступать место физиологическим и химическим, но суть менялась не сильно. Приверженцы гемодинамической теории П.Кабанис и И.Мюллер связывали сон с застоем крови в мозге, а К.Бернар, А.Моссо и И.Р.Тарханов — с малокровием. Чешский анатом Я.Пуркинье полагал, что сон вызван приливом крови к нервным центрам, их опуханием, в результате чего проходящие через них волокна теряют проводимость и связь с другими отделами мозга. Выдвигались и еще менее правдо-



подобные теории. По одной из них, во время сна воспринимающие нейроны втягивают свои окончания, прерывая связь с внешним миром. Единственным, кто пытался доказать свою теорию, был Моссо. Он разместил человека на доске-весках и обнаружил, что при засыпании головной конец весов поднимается, а это свидетельствовало, казалось бы, об оттоке крови от головы. Однако изобретенный им же метод плетизмографии\* показал, что наблюдаемый при засыпании подъем головной части весов обеспечивается притоком крови в конечности, а опускание при пробуждении — ее оттоком в брюшную полость, а вовсе не к голове. В свою очередь, перемещения массы крови в организме связаны с деятельностью симпатической нервной системы. При засыпании ее тонус снижается (сосуды рук и ног расширяются), а при пробуждении — повышается (сосуды конечностей сужаются) [9].

Следующим важным этапом в развитии сомнологии стало изучение депривации (лишения) сна. Одним из первых ученых такие эксперименты на животных провела наша соотечественница М.М.Манасейна\*\* (1843—1903). По ее представлению, сон — необходимый процесс, присущий всем млекопитающим. В экспериментах она не давала спать щенкам, и примерно через пять бессонных суток они погибали. Манасейна подробно описала физиологические изменения в организме и макроанатомические признаки нарушения мозгового кровообращения и дегенерации клеток головного мозга.

Результаты Манасейной, опубликованные в немецких и французских журналах в 1880—1890-х годах, имели широкий резонанс в европейском научном сообществе и вызвали целый ряд аналогичных работ. В них тоже были выявлены значительные изменения в ткани головного мозга животных после депривации сна. На современном уровне опыты по длительному лишению сна были впервые выполнены лишь в 1983 г., т.е. через 100 лет после Манасейной, А.Рекшаффеном с сотрудниками. Они использовали методику «карусели», которая позволяла лишать крысу до 90% су-



Анджело Моссо.



К. фон Эккономо.

точного времени сна. Такие опыты (их продолжат и в настоящее время уже следующее поколение ученых) подтвердили, что длительное лишение сна действительно приводит к гибели животных в течение нескольких недель. Причины тому — катастрофическое разрушение иммунной системы и развитие сепсиса [1].

В 1877 г. немецкий физиолог В.Прейэр впервые предположил, что во время бодрствования в организме накапливается некое гипотетическое вещество (он назвал его поногенным, от греч. *πονοζ* — нагрузка, утомление), приводящее к развитию сна и в процессе сна разрушающееся. Прейэр считал, что этим веществом могли быть креатинин или мочева кислота. После опубликования Манасейной опытов по депривации сна предложенную ей методику стали использовать для подтверждения существования и поиска этого гипотетического «гипнотоксина». Р.Лежандр и А.Пьерон во Франции и К.Ишимори в Японии не только подтвердили значительные гистологические изменения в головном мозге депривированных собак, но и показали, что если их сыворотку крови перелить собаке, которая спала достаточно, то она вновь погружается в сон. Проводились многочисленные опыты по поиску и выделению гипнотоксина, но они так и не увенчались успехом\*\*\*. По современным представлениям, наиболее вероятным кандидатом может быть аденозин, который выделяется при расщеплении основного источника энергии в клетке — аденозинтрифосфата (АТФ).

\* Плетизмография — регистрация изменений объема части тела (головы или конечностей), связанных с изменениями количества крови, поступающей в обследуемый участок в ритме сердечной деятельности.

\*\* Подробнее см.: Ковальзон В.М. Забытый основатель биохимии и сомнологии // Природа. 2012. №5. С.85—89.

\*\*\* Подробнее см.: Ковальзон В.М. Поиски «гормона сна» // Природа. 1983. №4. С.13—21.

Примерно в те же годы был описан «центр сна», что доказывало участие головного мозга в механизмах этого процесса. Во время Первой мировой войны австрийский невролог К. фон Экономо, исследуя мозг больных, умерших от инфекционного летаргического энцефалита, предположил, что в гипоталамусе существуют «центр сна» и «центр бодрствования» [1]. Это предположение подтвердил в 1924 г. швейцарский физиолог В.Р.Гесс в опытах по электрической стимуляции таламуса и гипоталамуса: раздражение таламуса слабым током вызывало у кошки сон, а более сильным — возбуждение. Работы Гесса по функциональной организации промежуточного мозга были удостоены Нобелевской премии в 1949 г.

### Рождение современной сомнологии

Несмотря на блестящие работы Манасеиной, в начале XX в. сон как важный процесс, заслуживающий изучения ничуть не меньше, чем бодрствование, все еще не был признан. Так, великий физиолог И.П.Павлов продолжал считать сон «состоянием разлитого коркового торможения». Надо сказать, что такое чисто интуитивное понимание природы сна не расходится с новейшими экспериментальными данными, но только в отношении медленноволновой фазы [1].

Среди пионеров изучения сна в «доэлектроэнцефалографическую эру» необходимо отметить Н.Клейтмана, уроженца Кишинева, волею судьбы оказавшегося в США в годы Первой мировой войны. Его работа по изучению последствий депривации сна на себе самом поразила в свое время самого Павлова! Клейтман увлекся проблемой сна в то время, когда эта тема, кажется, еще никого не интересовала. В вышедшей в 1939 г. энциклопедической монографии «Sleep and Wakefulness» («Сон и бодрствование») он впервые сформулировал концепцию существования «основного цикла покоя—активности». Эта гипотеза (автор считал ее своим крупнейшим научным достижением) намного опередившая время, в последние десятилетия получила многочисленные подтверждения в исследованиях на людях и экспериментах на животных. Сейчас концепция Клейтмана составляет основу одного из наиболее плодотворных и бурно развивающихся направлений в психофизиологии — изучении внутрисуточных биоритмов человека. Теперь можно считать доказанным, что помимо 25-часового, «циркадианного», всю нашу жизнь пронизывает полуторачасовой «диурнальный» ритм, определяющий днем чередование сонливости и бодрости, голода и жажды, а ночью — смену медленного и быстрого сна.

В России и СССР пионером в изучении физиологии сна был ученик Павлова, основатель ростовской школы физиологов Н.А.Рожанский.

В 1913 г. он защитил в Санкт-Петербурге диссертацию «Материалы к физиологии сна», ставшую результатом экспериментов на собаках. В ней и в дальнейших публикациях он высказал новое представление о бодрствовании и сне как о сложнейших биологических рефлексах «с эффектом разлитого *понижения* порогов раздражения при бодрствовании, либо разлитого торможения, т.е. *повышения* порогов раздражения в сонном состоянии». Рожанский был также пионером в изучении сна птиц. На основе собственных экспериментов и работ своих сотрудников он пришел к выводу, что существуют отдельно центр сна и центр бодрствования, расположенные в подкорково-стволовой части мозга, так как эти рефлексы сохраняются и у бесполушарных птиц [11]. Необходимо отметить также забытую, но недавно обнаруженную И.Н.Пигаревым работу К.М.Быкова. Он вместе с коллективом сотрудников провел в 30-х годах обширное (к сожалению, долгое время оставшееся неизвестным) исследование последствий депривации сна у собак [12].

Развитие сомнологии тормозилось отсутствием метода, позволяющего изучать сон. О том, спит человек или нет, удавалось судить лишь по косвенным признакам (позе, изменению частоты пульса и дыхания, температуре тела), а определить глубину сна, не разбудив спящего, было невозможно. По той же причине состояние естественного сна ошибочно принимали за нечто сходное с гипнозом, комой, зимней и летней спячкой (гибернацией).

Основой для объективной регистрации сна и ключевым событием в истории всех нейронаук стало изобретение в 1928 г. немецким психиатром Г.Бергером метода регистрации биопотенциалов головного мозга — электроэнцефалографии. Однако вначале открытие восприняли с большим недоверием, поскольку потенциалы эти имеют столь малую амплитуду, что их можно легко спутать с помехами, регистрируемыми примитивными тогда оборудованием. Поэтому метод Бергера признали лишь через несколько лет (в 1934 г.), когда известные физиологи Э.Эдриан и Б.Мэтьюс подтвердили его результаты.

Бергер впервые описал различия в электроэнцефалографических ритмах бодрствующего и спящего человека, что стало переломной точкой в развитии сомнологии. Объективным изучением сна заинтересовались американские ученые из Гарвардского и Чикагского университетов. В 1937—1939 гг. был опубликован ряд статей, описывающих основные феномены сна, такие как «сонные веретена» и дельта-волны. В 1937 г. А.Лумис, Е.Харви и Дж.Хобард впервые обратили внимание на непостоянство электроэнцефалографической картины сна и создали первую классификацию его стадий. Много позднее (в 1976 г.) важность объективного изучения подтвердила и М.Карскадон, впервые четко показав расхождение реальной продол-

жительности сна с субъективными ощущениями пациентов.

Появление электроэнцефалографии привело к целому ряду открытий в изучении сна. В 1937 г. Ф.Бремер в Брюсселе в знаменитых опытах на изолированном мозге кошки показал, что при перерезке на более низком уровне (когда связи между большей частью ствола и полушариями головного мозга остаются незатронутыми) сохраняется чередование картин сна и бодрствования, а на более высоком — мозг впадает в состояние «беспробудного» сна (на самом деле — комы, см. рис.).

Изначально эти работы были ошибочно интерпретированы — мозг засыпает из-за снижения притока импульсов от органов чувств. Объяснить истинную причину наступления сна у кошек Бремера помогли опыты Дж.Моруцци и Х.Мэгуна, выполненные в 1949 г. Они подтвердили, что переход от сна к бодрствованию проявляется десинхронизацией (электрическая активность мозга меняется от высокоамплитудных низкочастотных ритмов глубокого сна к низкоамплитудным быстрым ритмам при бодрствовании), которая запускается определенной структурой, расположенной в стволе головного мозга, — ретикулярной формацией. В последующих работах выяснилось, что, хотя эта структура активируется афферентными стимулами (от органов чувств), ее повреждение приводит к непрерывному глубокому сну (коме, как в исследовании Бремера). Так была открыта ретикулярная восходящая активирующая система — специальная структура, отвечающая за поддержание бодрствования. Вначале она считалась диффузной, но, по данным современной сомнологии, представляет собой десяток конкретных скоплений тел нервных клеток («центров бодрствования», которые находятся «внутри» системы восходящей активации), выделяющих различные химические передатчики [1—4].

### Открытие быстрого сна

К середине XX в. многие физиологи полагали, что вопросы феноменологии и механизма сна в основном уже разгаданы. О цикличности ночного сна они не догадывались, так как из-за экономии бумаги электроэнцефалограммы во время сна записывались либо в начале ночи, либо урывками на протяжении немногих минут несколько раз за ночь. Да и перспектива бодрствовать всю ночь,



Н.А.Рожанский.



Г.Бергер.

регистрируя сон испытуемого, мало кого привлекала. Однако во второй половине XX в. произошло еще одно великое событие в сомнологии: была обнаружена (и в последующем интерпретирована как отдельное функциональное состояние) фаза быстрого сна.

Наш коллега И.Н.Пигарев говорит: «Не столь уж важно, кто совершил то или иное открытие *первым*; гораздо важнее, кто совершил его *последним!*». Открытие Американского континента, например, как теперь хорошо известно, происходило на протяжении веков неоднократно и до, и после Колумба. Последним в ряду «первооткрывателей» был Америго Веспуччи — в честь него эта часть света и названа.

Эта аналогия полностью относится и к истории открытия быстрого сна. Подобное состояние наблюдалось неоднократно у животных, в том числе у людей. Такими «первооткрывателями», интуитивно чувствующими, что «внутри» сна есть особые периоды, которые у домашних животных сопровождаются выраженными мышечными подергиваниями, а у людей — переживанием ярких, эмоционально окрашенных сновидений, были римский поэт Лукреций (I в. до н.э.), французский врач Ж.Фернель (1554), итальянский натурфилософ Ф.Фонтана (1765) и др. Однако их разрозненные наблюдения оставались вне поля зрения натурфилософов, врачей и вообще европейской читающей публики, которая явно или неявно находилась под влиянием аристотелевских представлений о сне как о маргинальном и пассивном состоянии (см. также: [13]).

Особую роль в открытии быстрого сна в XX в. сыграли советские исследователи М.П.Денисова



и Н.Л.Фигурин. В 1926 г. они впервые описали у детей (в возрасте от двух месяцев до двух лет) движения глазных яблок каждые 50 минут, учащенное дыхание и сниженную общую двигательную активность [14]. Работа эта заинтересовала профессора физиологии Чикагского университета Клейтмана. Он упомянул о ней в своей монографии 1939 г., а через много лет, в начале 1950-х годов, после появления первых электроэнцефалографов, поручил своему аспиранту Ю.Азеринскому проверить эти данные.

Сначала Азеринский пытался зарегистрировать движения глаз у собственного сына с помощью кинокамеры, но ее стрекотание мешало тому спать. Тогда он разработал новый метод для регистрации движений глаз (электроокулографию, ЭОГ) и исследовал ночной сон детей и взрослых. Метод регистрации движений глаз позволил исследователям отличить *быстрые* движения глаз от *медленных*, присущих засыпанию. В основе работ лежала гипотеза Клейтмана, согласно которой движения глаз помогут отличить поверхностный сон от глубокого. Сами Азеринский и Клейтман интерпретировали полученные результаты в своей знаменитой статье, вышедшей в свет в 1953 г. [15].

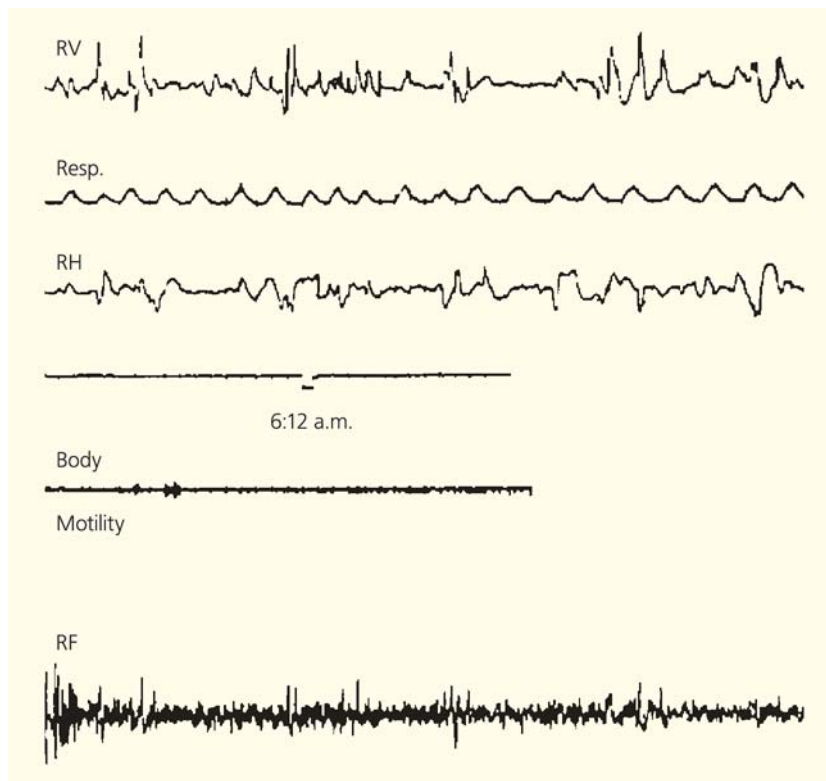
Интересно, что Клейтман, отличавшийся исключительной научной добросовестностью, вначале не поверил Азеринскому и заподозрил, что тот «подгоняет» свои результаты под рабочую гипотезу! Он привел в лабораторию свою дочь, записал у нее ЭЭГ и ЭОГ во время ночного сна и убедился, что быстрые движения глаз действительно периодически появляются [15].

Однако это еще не было открытием нового состояния — лишь обнаружением периодически возникающих вспышек необычных движений глаз у некоторых испытуемых (не было ясно даже, у всех ли!) во время ночного сна. Открытие сна с быстрыми движениями глаз произошло через несколько лет, и связано оно с именем другого аспиранта Клейтмана, В.Демент. Именно он впервые непрерывно записал электроэнцефалограммы сна 33 человек в течение всей ночи. На основании таких регистраций было установлено, что после засыпания электроэнцефалографические признаки постепенно изменяются в сторону глубокого сна, но примерно через час-полтора возникает первый эпизод сна с быстрыми движениями глаз. Затем такие циклы повторяются несколько раз в течение ночи, и длительность их составляет

в среднем 90–100 мин. Продолжительность этих эпизодов и интенсивность быстрых движений глаз нарастают от вечера к утру.

Таким образом, были описаны все основные характеристики ночного сна человека. За последующие полвека бурного развития сомнологии убедительно показано, что эти закономерности присущи абсолютно всем людям на Земле, без единого исключения, и не зависят от возраста, пола, расы, индивидуальных физиологических и психологических характеристик. По наличию движений глаз Клейтман, Азеринский и Демент расценили описанное ими состояние как поверхностный сон и назвали его stage 1 REM (англ. *rapid eye movement*), т.е. стадия дремоты с быстрыми движениями глаз.

Эти исследователи также были первыми, кто связал такой сон со сновидениями. На эту мысль их натолкнула нерегулярная частота дыхания и сердечного ритма, которую они наблюдали в этом состоянии. Для проверки своего предположения они будили испытуемых и спрашивали, видели ли они сны. Оказалось, что если чело-



Первая запись сна с быстрыми движениями глаз у человека — 10-секундный отрезок [15]. Сверху вниз: RV — электроокулограмма (ЭОГ) вертикальное отведение от правого глаза; Resp. — дыхание; RH — ЭОГ, горизонтальное отведение от правого глаза; 6:12 a.m. — отметка времени; Body Motility — двигательная активность тела; RF — правая лобная электроэнцефалограмма (ЭЭГ). Калибровка: 200 мкВ для ЭОГ, 50 мкВ для ЭЭГ.

века будить из состояния сна с быстрыми движениями глаз, то он обычно описывает красочные эмоционально-насыщенные сюжетные истории. А при пробуждениях из сна без быстрых движений глаз такие ответы были редкостью. Иногда испытуемый рассказывал о неярких, неэмоциональных видениях.

По-видимому, первым, кто адекватно описал быстрый сон у подопытных животных, был Р.Клауэ, аспирант известного немецкого нейрофизиолога А.Корнмюллера. Еще перед Второй мировой войной, в 1937 г., он опубликовал на немецком языке статью с результатами (полученными с помощью игольчатых электродов) электрической активности головного мозга и мышц шеи при естественном сне подопытных кошек. Клауэ описал две стадии сна и назвал их «стадия 1» (легкий сон, сопровождаемый медленными волнами в ЭЭГ и снижением мышечного тонуса) и «стадия 2» (глубокий сон с уплощенной ЭЭГ, исчезновением мышечного тонуса и подергиванием конечностей).

Ничего не зная о работе Клауэ, советский нейрофизиолог Л.Р.Ципуридзе (к сожалению, безвременно умерший), ученик главы грузинской физиологической школы И.С.Бериташвили, описал стадии «спокойного» и «беспокойного» сна по ЭЭГ и поведению подопытных кошек [16]. Лишь через полвека текст этой пионерной статьи был переведен на английский язык, однако найти ее в Интернете нам не удалось.

Демент ничего не знал о работе Клауэ, а тем более о работе Ципуридзе и не владел методикой вживления хронических внутримозговых электродов подопытным животным. Тем не менее, он тоже попытался записать ЭЭГ кошки с помощью игольчатых электродов, воткнутых в скальп. Однако записать ЭЭГ у бодрствующей кошки таким методом оказалось невозможно из-за мощной мышечной активности, «маскирующей» более слабую электрическую активность коры мозга. Но когда кошка засыпала, мышечная активность спадала, и ЭЭГ становилась видна. Так Дементу удалось показать, что периоды уплощения ЭЭГ и «дергания» глазных яблок регулярно появляются и во сне кошек и сочетаются с подергиваниями лап и вибрисс. Однако Демент не придавал достаточного значения полному исчезновению электромиограммы (ЭМГ) в этом состоянии и не смог правильно оценить пороги пробуждения у испытуемых-добровольцев и подопытных кошек, отчего продолжал считать открытую им стадию «легким», поверхностным сном. Они с Клейтманом называли ее также «эмергентной» (внезапно возникающей) стадией 1, в отличие от «нисходящей» стадии 1, закономерно возникающей в начале сна [17].

Известны и некоторые другие авторы, описавшие эпизоды уплощения ЭЭГ у спящих кошек, но расценившие их как периоды кратковременного пробуждения. Среди таких исследователей — американский физиолог А.Дж.Дербишир с соавто-

рами (1936) и, что еще удивительнее, группа швейцарских исследователей (1953), в которую входили сын нобелевского лауреата В.Гесса Р.Гесс-младший и будущий основатель и первый президент Европейского общества по изучению сна В.Кёлла!

Последним в ряду «первооткрывателей» быстрого сна был М.Жуве\*, именно он, наконец, осознал необычайную важность этого открытия. Он первым понял, что сон с быстрыми движениями глаз — не просто одна из стадий обычного (медленноволнового сна), а отдельное функциональное состояние. Жуве сформировал современное представление о трех принципиально различных состояниях организма: ортодоксальном (обычном) сне, парадоксальном и бодрствовании. Парадоксальной он назвал фазу сна с быстрыми движениями глаз потому, что она характеризуется сочетанием высочайшей активности мозга и полного расслабления скелетных мышц, представляя собой, по его мнению, «активное бодрствование, направленное внутрь» [1].

В 1959 г. Жуве вместе со своими сотрудниками опубликовал небольшую статью на французском языке, в которой описал мышечную атонию у кошек, сопровождающую периоды сна с уплощенной ЭЭГ и быстрыми движениями глаз. Таким образом, была выявлена необходимость регистрировать мышечную активность — последнюю из трех составляющих, обязательных для разделения бодрствования и различных фаз и стадий сна. Сейчас при полисомнографии (регистрации сна) регистрируют электроэнцефалограмму (ЭЭГ), электроокулограмму (ЭОГ) и электромиограмму (ЭМГ).

Все первооткрыватели быстрого сна в XX в. столкнулись с полным непониманием и неприятием их результатов со стороны не только рядовых, но и выдающихся коллег-нейрофизиологов. Было хорошо известно, что быстрые низкоамплитудные ритмы в ЭЭГ — это бодрствование, а большие медленные волны — сон. Если десинхронизация возникает во время сна — это означает кратковременное пробуждение. Открытие быстрого сна противоречило концепции восходящей ретикулярной активирующей системы, только недавно воспринятой всеми нейрофизиологами, и означало полный крах всех старых идей относительно пассивной природы сна. Никто не мог ни понять, ни принять новой революционной парадигмы. Так, работа Клауэ не была отмечена ни Бремером в Бельгии, ни будущим нобелевским лауреатом Гессом в Швейцарии, ни Моруцци в Италии, ни Мэгуну в США. И вообще никем из исследователей мозга того времени!

Демент долго не мог опубликовать свою работу на кошке. Его сотрудник (Демент в мемуарах не приводит его фамилии) отказался от соавторства

\* См. также: Ковальзон В.М. Необычайные приключения в мире сна и сновидений // Природа. 2000. №1. С.12—20.

в статье, пять научных журналов последовательно отвергли рукопись. Наконец, выдающийся невролог Г.Джаспер, оценив результаты клейтмановского аспиранта, принял статью без рецензии, на свой страх и риск, как главный редактор журнала «EEG and Clinical Neurophysiology» (Вряд ли такой поступок был бы возможен в наши дни!). А когда Жуже показал свои записи Бремеру, тот высмеял его, заявив, что у него «плавает» усиление электроэнцефалографа! Лишь на Лионском симпозиуме, состоявшемся в 1963 г., был достигнут «консенсус» между крупнейшими американскими и европейскими специалистами относительно открытия, сделанного Дементом в США и Жуже во Франции несколькими годами ранее. К тому времени феномен быстрого сна получил независимые подтверждения в лабораториях Дж.Эвартца и будущего нобелевского лауреата Д.Хьюбела.

Жуже в одной из своих статей писал, что над всеми американскими нейрофизиологами тогда довели догматы психоанализа, т.е. идея Фрейда об «охранительной» роли сновидений, препятствующих преждевременному пробуждению. Эта ложная идея не давала возможности непредвзято взглянуть на реальную картину «сна со сновидениями». Продолжая эту мысль, можно сказать, что над всеми сомнологами (до Жуже) довели аристотелевские догматы, и Манасейна, по всей видимости, была первой, а сам Жуже — последним, кто

сделал шаг к освобождению от них. Поэтому Жуже по праву считается крупнейшим сомнологом второй половины XX в.

Сегодня сомнология, несмотря на свою непродолжительную историю, имеет большое количество направлений и сфер изучения. Она включает не только фундаментальные аспекты исследований в области физиологии, нейробиологии, генетики сна и суточных (циркадианных) ритмов, но и практические. Знания, полученные в исследованиях ритма «сон-бодрствование», активно применяются для планирования графиков рабочих смен и расписаний перелетов; должны также привлекаться для решений вопросов об исчислении времени (отмене или введении перевода часов на летнее время, изменении часовых поясов и т.д.) [18].

Отдельная область — медицина сна — занимается диагностикой и лечением всех его расстройств. К ним, помимо широко известных инсомнии (бессонницы) и снохождения (одного из видов так называемых парасомний), относятся периодические движения конечностей во сне, синдром «беспокойных ног», нарушения циркадианных ритмов и поведения в фазе быстрого сна; гиперсомния (повышенная дневная сонливость), а также апноэ — синдром остановок дыхания, часто сопровождающийся храпом. Об этом заболевании и пойдет речь в нашей следующей статье. ■

## Литература

1. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейробиология цикла бодрствование—сон. М., 2011.
2. Ковальзон В.М. Центральные механизмы регуляции цикла бодрствование—сон // Физиология человека. 2011. Т.37. №4. С.124.
3. Петров А.М., Гиниатуллин А.Р. Нейробиология сна: современный взгляд: Учебное пособие. Казань, 2012.
4. Ковальзон В.М. Мозг и сон: от нейронов — к молекулам // Журн. высш. нервн. деят. 2013. Т.62. №1. С.48.
5. Фрэзер Дж. Золотая ветвь: исследование магии и религии / Пер. с англ. М.К.Рыклиной. М., 2001.
6. Аристотель. О возникновении животных / Пер. В.В.Карпова. М.; Л., 1940. С.192.
7. Лысенко В.Г. Сон и сновидение как состояния сознания: Упанишады и Шанкара (<http://kogni.ru/text/dream.pdf>).
8. Борбели А. Тайна сна / Пер. В.М.Ковальзона. М., 1989.
9. Вейн А.М. Три трети жизни. М., 1979.
10. Лежандр Р., Пьерон А. Исследование потребности во сне после продолжительного бодрствования // Физиология сна. М., 1928. С.113—123.
11. Буриков А.А. Механизмы сна и бодрствования (как и зачем спит мозг?) // Когановские чтения. Ростов-на-Дону, 2012.
12. Быков К.М. Изменения в организме животного при длительном лишении сна. Избранные произведения. Т.3. М., 1958. С.63—98.
13. Жуже М. Замок снов / Пер. В.М.Ковальзона. Фрязино, 2006.
14. Ковров Г.В. К вопросу об истории открытия быстрого сна // Актуальные вопросы сомнологии: Тезисы докладов. М., 2000. С.48.
15. Aserinsky E., Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep // Science. 1953.V.118. P.273—274.
16. Цкинтуридзе Л.Р. Электрическая деятельность коры больших полушарий нормальной кошки во время естественного сна // Труды Института физиологии им.И.С.Бериташвили АН ГССР. 1950. Т.8. С.209—225.
17. Dement W.C. The paradox of sleep: the early years // Archives Italiennes de Biologie. 2004. V.142. P.333—345.
18. Ковальзон В.М., Дорохов В.Б. По поводу нового исчисления времени // Природа. 2012. №7. С.65—66.
19. Siegel J.M. REM sleep // Principles and Practice of Sleep Medicine / Eds M.H.Kryger, T.Roth, W.C.Dement. St. Louis, 2011. P.92—111.



# Как возникла наука о сне

И.М.Завалко

*Институт медико-биологических проблем РАН*

В.М.Ковальзон,

*доктор биологических наук*

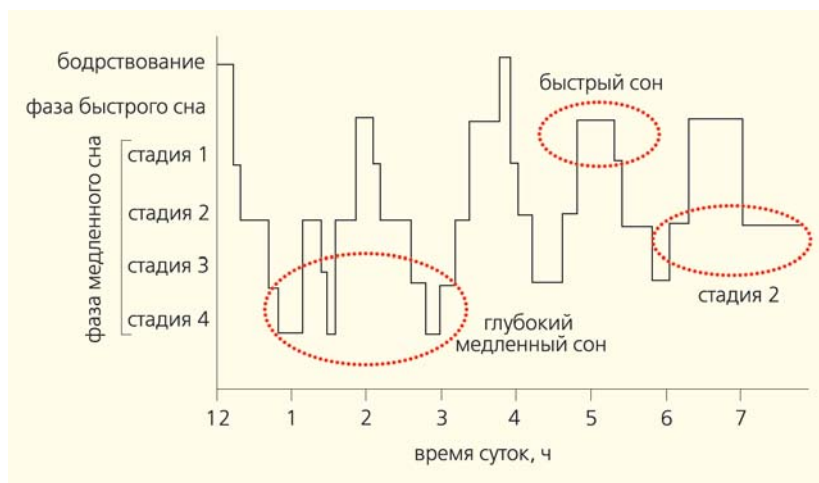
*Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова РАН*

*Москва*

Напомним: в 1939 г. А.Л.Лумис, Э.Н.Харви и Г.А.Хобарт предложили первую классификацию стадий сна, основанную лишь на одном показателе — электрической активности головного мозга (электроэнцефалограмме)\*.

В последующем в каждой лаборатории сформировались свои (в большей или меньшей степени отличавшиеся друг от друга) представления о классификации стадий сна, что не позволяло сравнивать результаты разных научных групп. Необходимы были единые стандарты для классификации сна, его регистрации (полисомнографии) и расшифровки. В 1968 г. группа ведущих сомнологов мира работала «Руководство по стандартизированной терминологии и методам оценки для определения стадий сна у людей», включающее перечень необходимых для регистрации параметров и новую классификацию сна. Он был поделен на две фазы: быстрый (с быстрыми движениями глаз) и медленный (без них), в последнем выделили еще четыре стадии — от поверхностного до глубокого (дельта-сна). Сформулированные тогда принципы просуществовали до 2007 г., когда комиссия Американской академии медицины сна внесла несколько изменений. Они касались объединения третьей и четвертой стадий медленного сна, а также допол-

\* Регистрация движений глаз и тонуса мышц, как и открытие парадоксального сна, возникли значительно позже. В электроэнцефалограмме рассматривались только стадии медленного сна: поверхностный сон, возникающий после расслабленного бодрствования, проявляющегося альфа-ритмом; появление так называемых «сонных веретен»; а также стадии, в которых преобладают медленные (дельта-) волны [1, 2].



Гипнограмма ночного сна здорового человека. В начале ночи больше длится глубокий сон (стадии 3 и 4), а ближе к пробуждению удлиняется фаза быстрого сна.

нения регистрируемых параметров, необходимых для диагностики различных нарушений сна: записей дыхания (дыхательного потока, дыхательного усилия), насыщения крови кислородом и движения ног [1, 2].

Появление единых стандартов значительно облегчило работу сомнологов, а изобретение электроэнцефалографии и создание полисомнографии как метода объективного изучения сна открыло путь для его диагностики и лечения нарушений.

Но в середине прошлого века врачи считали этот метод слишком трудным и дорогостоящим для широкого использования. Инсомнию (бессонницу) и гиперсомнию (избыточную дневную сонливость) неврологи и психиатры лечили, не прибегая к объективному исследованию сна. Хотя в 1970 г. В.Демент открыл в Стэнфордском университете (Калифорния, США) первый в мире Центр медицины сна, клиническая сомнология не приобрела тогда необходимого распространения\*\* [1].

\*\* В России до сих пор в официальных документах не прописаны ни врачи специалисты по сну, ни полисомнография как метод диагностики.

## Лечение нарушений дыхания во сне

Толчком к внедрению полисомнографии и к появлению специальности «медицинская сомнология» на Западе стал частый у людей синдром остановок дыхания во сне (обструктивное апноэ), а также появление эффективного лечения этого заболевания.

Описания страдавших от этого недуга можно найти в трудах европейских врачей XIX в. Еще в 1816 г. В.Вадд упомянул избыточную дневную сонливость у тучных пациентов. Однако первое подробное клиническое наблюдение и описание остановок дыхания во сне принадлежит доктору В.Бродбенту. В 1877 г. он отметил, что ограниченное дыхательное потоком и остановки дыхания, сопровождающиеся храпом, наиболее выражены в положении на спине. Несколько ранее это состояние описал в своих произведениях Чарльз Диккенс\*. Так, в «Посмертных записках Пиквикского клуба» (1837) толстый краснолицый слуга Джо засыпал в любых положениях и храпел. Впоследствии это патологическое состояние окрестили термином «пиквикский синдром». В 1898 г. В.Веллс первым связал развитие дневной сонливости с нарушением дыхания через нос, приводящем к беспокойному сну. Но сам термин «апноэ во сне» был введен лишь в 1975 г. командой К.Гийе-

\* Диккенс весьма интересовался различными неврологическими нарушениями и оставил несколько блестящих по точности и меткости их описаний.



Слуга Джо, страдающий «пиквикским синдромом». Иллюстрация к «Посмертным запискам Пиквикского клуба» Чарльза Диккенса.

мино, французского ученого и врача, переехавшего работать в Калифорнию [1, 2].

В современной литературе впервые остановку дыхания при пиквикском синдроме описали в 1965 г. независимо друг от друга врачи из Франции (А.Гасто, К.Тассинари и Б.Дюрон) и Германии (Р.Юнг и В.Кюхлю). Во время сна расслабление мускулатуры глотки и мягкого нёба и отсутствие произвольного контроля головного мозга за дыханием делают человека более уязвимым. Наличие предрасположенности (т.е. узость глотки как особенность строения челюстно-лицевого аппарата или отложения в ее стенках жира) приводит к сужению дыхательных путей и повышенной податливости мягких тканей глотки. В результате ее стенки спадают, просвет верхних дыхательных путей перекрывается, и легочная вентиляция прекращается более чем на 10 с.

Серия работ К.Тассинари с итальянскими медиками Э.Лугарези и Дж.Коканья, выполненная в начале 1970-х годов, дала представление о нарушениях дыхания и работы сердца при апноэ во сне, а также подтвердила диагностическую значимость храпа и повышенной дневной сонливости в выявлении этого синдрома. Эти физиологи организовали в 1972 г. первый симпозиум по проблемам дневной сонливости и нарушения дыхания. Крупнейший в Европе специалист по медицине сна Лугарези одним из первых предложил включить регистрацию дыхания и движений ног в клиническую полисомнографию. В 1974 г. американский врач-сомнолог М.Кригер описал изменения проходимости верхних дыхательных путей в зависимости от положения тела, а также выраженные сердечные аритмии у больных с апноэ: замедление ритма сердечных сокращений (до полной остановки) и их полное исчезновение на фоне лечения (трахеостомии) [1, 2].

Оказалось, что за неприятным храпом (его ошибочно называли богатырским и в народе издавна считали признаком доброго здоровья) может крыться более опасная ситуация. Храп служит грозным предупреждением о неизбежных в недалеком будущем для данного человека (еще молодого и полного сил) катастрофических последствиях апноэ во сне, приводящих к целому ряду патологических изменений. Вначале — «тяжелая голова» и дурное самочувствие по утрам, повышение артериального давления, дневная сонливость, нарушения памяти и сообразительности в течение рабочего дня, ожирение, диабет, ослабление потенции у мужчин и т.д., а в завершение — инфаркты и инсульты [3].

Заподозрить этого «медленного» убийцу можно по прерывистому интенсивному храпу: человек громко храпит, потом замолкает на десятки секунд — минуту, а потом снова резко всхрапывает. Другой частый (но встречающийся не у всех людей с апноэ во сне) симптом — выраженная дневная сонливость вплоть до засыпания в совершенно не-

подходящей ситуации — за рулем автомобиля, во время разговора и т.д. [4]. Возможно и сочетание храпа с частым ночным мочеиспусканием или сильной ночной потливостью. Выглядят пациенты так, как их описал Диккенс, т.е. это полные люди (чаще мужчины), с короткой толстой шеей; но иногда и худые с особым строением челюсти (чаще всего маленькой нижней).

Если у человека есть подобные симптомы, ему важно вовремя обратиться к специалисту для диагностики и лечения этого недуга, а не ждать, когда последствия в виде целого букета сердечно-сосудистых заболеваний и снижения качества жизни появятся или усугубятся. Для постановки диагноза необходима полисомнография с регистрацией параметров дыхания, но в некоторых случаях может быть достаточно ночной регистрации дыхательного потока, дыхательного усилия и насыщения крови кислородом [3].

Человеку, страдающему пиквикским синдромом, категорически противопоказаны алкоголь (особенно вечером), а также любые успокоительные и снотворные лекарства, а симптоматические средства для снижения артериального давления и нормализации обмена обычно малоэффективны. Не помогают также и различного рода спреи, таблетки и пластыри, якобы лечащие храп, и даже выжигание лазером избыточных мягких тканей в глотке (увулопалатопластика). Первым эффективным подходом к лечению таких больных оказалась трахеостомия — плохо переносимый, неудобный и грозящий осложнениями хирургический метод [1, 2].

Революцией в лечении пиквикского синдрома стало создание К.Салливаном в 1981 г. метода назальной СИПАП-терапии (от англ. CPAP — Continuous Positive Airway Pressure) — вентиляции легких постоянным положительным давлением воздуха. Этот высокоэффективный инструментальный метод лечения апноэ во сне в дальнейшем усовершенствовали Д.Раппорт и М.Сандерс. Современный СИПАП-прибор представляет собой небольшой дыхательный аппарат, нагнетающий под постоянным давлением комнатный воздух через нос в дыха-

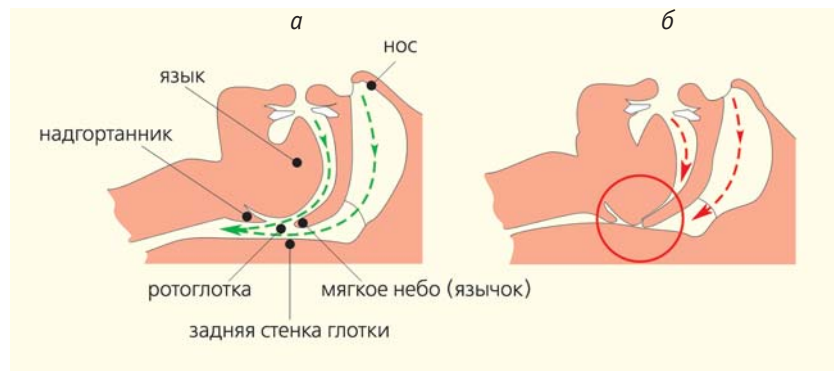


Схема возникновения храпа (а) и апноэ (б). При здоровом дыхании воздух свободно проходит через все пути. Чем они уже, тем сильнее вибрируют язычок и стенки глотки — возникает храп. Если стенки глотки и нёба «схлопываются», воздух не проходит, дыхание прерывается — возникает апноэ.

тельные пути, что препятствует их спадению. Режим работы прибора врач-специалист подбирает индивидуально для каждого больного. Самые простые модификации прибора создают постоянный уровень давления всю ночь, более сложные увеличивают давление на вдохе и снижают на выдохе. При правильном подборе аппарата и маски СИПАП-терапия — безвредный и потрясающе эффективный метод, полностью устраняющий остановки дыхания во сне и значительно улучшающий самочувствие пациента уже при первом применении! Больной должен каждую ночь спать с этим прибором дома в течение длительного времени (чаще всего всю жизнь). Однако при снижении избыточного веса (основы развития апноэ) степень нарушения дыхания во сне может уменьшиться или даже исчезнуть. Тогда можно снизить



Лечение апноэ во сне с использованием СИПАП-прибора — дыхательного аппарата, нагнетающего под постоянным давлением комнатный воздух в дыхательные пути через нос, что препятствует их «схлопыванию».

из книги: Р.В.Бузунов, И.В.Легейда, Е.В.Царева: «Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. 2013».



лечебное давление или даже полностью отказаться от СИПАП-терапии.

В целом ряде последующих работ применение этой терапии среди больных апноэ показало резкое снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Это вызвало признание клинической сомнологии и усилившийся приток финансирования от страховых фирм, позволивший изучать другие нарушения сна, создавать новые методы их диагностики и лечения. В 1990 г. была принята первая Международная классификация нарушений сна: все их поделили на диссомнии, парасомнии и вторичные нарушения. Однако уже в 2005 г. эту классификацию доработали и расширили, и в ней выделили инсомнии; расстройства сна, связанные с нарушением дыхания; гиперсомнии, не связанные с ним; нарушения циркадианных ритмов; двигательные нарушения во сне и др. [1, 2].

СИПАП-терапия — крупнейшее достижение клинической медицины сна за все время ее существования, несомненно, заслуживающее Нобелевской премии. Широкая диагностика апноэ с помощью этой терапии дает большие надежды на значительное снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них.

### Хронобиология и двухкомпонентная модель регуляции сна

Говоря о сомнологии, нельзя не упомянуть об истории другой близкой области знаний — хронобиологии, изучающей суточные, или циркадианные, ритмы. Впервые их описал у растений в 1729 г. французский натурфилософ д'Орту де Мейран: он наблюдал, как мимоза поднимает листья утром и опускает к вечеру, даже если к ней не поступает солнечный свет.

Спустя два века К.Рихтер, изучая на крысах ритмы «покой—активность», показал, что они остаются стабильными при изменении температуры окружающего воздуха, воздействии голода, жажды и различных видов стресса, при удалении эндокринных желез и т.д. Нарушить ритмы «покой—активность» ему удалось только при удалении обширной области промежуточного мозга [5].

Исследовать циркадианные ритмы на людях начали Н.Клейтман со своим учеником Б.Ричардсоном в 1938 г. В Мамонтовой пещере в Скалистых горах (в изоляции от внешних стимулов) они пытались продлить свои сутки до 28 ч: Ричардсону удалось достигнуть этого, а Клейтману — нет.

Проведение первых экспериментов по изучению стабильности циркадианных ритмов в условиях изоляции было связано с развитием космонавтики. При разработке концепции полета человека на Луну и к другим планетам встал вопрос: что станет с ритмом сна—бодрствования вне земных суток? Известный хронобиолог из ФРГ Ю.Ашофф

изолировал молодых здоровых испытуемых—добровольцев от воздействий, способных подсказать время суток, и регистрировал двигательную активность, температуру тела, содержание гормонов в крови и моче. В этих экспериментах внутренние «часы» испытуемых продолжали отсчитывать ритм, близкий к 24 ч, даже в отсутствие так называемых цайтгеберов (от нем. *Zeitgeber* — устройство, задающее ритм, т.е. ритмоводитель).

В 1950-х годах английский физиолог М.Лоббан впервые описала десинхроноз в экспериментах по «продлению» и «укорочению» суток в условиях полярного дня. У участников эксперимента ритм сон—бодрствование поменялся с 24-часового на 27- и 21-часовой соответственно, но другие биологические ритмы (концентрация калия в крови и температура тела) продолжали колебаться с периодичностью, близкой к 24-часовой.

В 1972 г., через полвека после работ Рихтера, Р.Мур, а также Ф.Стефан и Ф.Цукер экспериментально подтвердили его гипотезу, показав участие небольшой области промежуточного мозга (супрахиазмальных ядер, СХЯ) в регуляции циркадианных ритмов. Мур обнаружил, что при разрушении этих ядер меняется суточный ритм выделения кортизола, а Стефан и Цукер выявили хаотичность ритмов покой—активность и потребления воды. В дальнейшем у крыс с разрушенными СХЯ выявили полное исчезновение и всех прочих суточных ритмов, но никакие другие нарушения в головном мозге экспериментальных животных не изменяли циркадианные ритмы, что подтверждало опыты Рихтера.

Затем было установлено, что нейроны супрахиазмальных ядер сами ритмически разряжаются. В последующем японские исследователи Шиничи Иноуэ и Хироши Кавамура обнаружили, что циркадианный ритм в нейронах супрахиазмальных ядер сохраняется *in vitro* (в чашке Петри, куда помещена эта ткань, извлеченная из мозга) и *in vivo* — при изоляции ядер на гипоталамическом островке [3, 5].

Наличие супрахиазмальных ядер — необходимое и достаточное условие для управления циркадианной ритмикой. Доказательство было получено путем пересадки этих клеток от крыс-доноров, живущих в режиме «12 часов свет/12 часов темнота», в третий желудочек головного мозга крыс-реципиентов (с предварительно разрушенными собственными СХЯ), живущих в противофазном режиме («12 часов темнота/12 часов свет»). Крысы-реципиенты переходили на суточный режим доноров! Такие опыты с небольшими модификациями, неоднократно проводившиеся на разных видах грызунов, дали те же результаты [7—9].

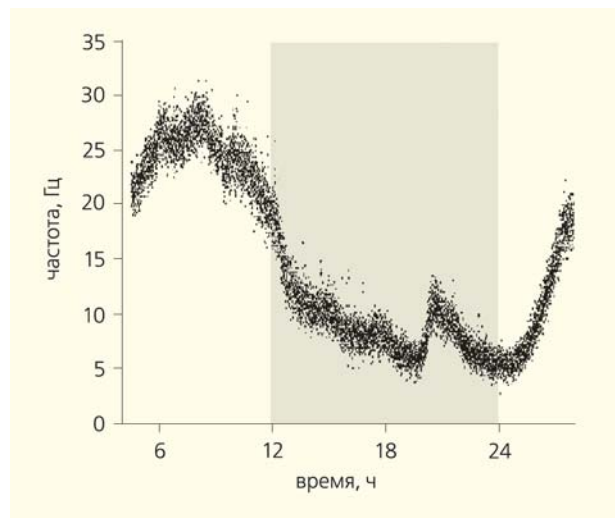
В 1971 г. Р.Конопка и С.Бензер в опытах на дрозофиле открыли ген *per* (period), отвечающий за продолжительность субъективных «суток» насекомого. В середине 1980-х годов соответствующий ген, гомолог *per*, обнаружили у мы-

ши. В 1997 г. крупнейший американский нейробиолог и генетик Дж.Такахаси с сотрудниками выявили в геноме млекопитающих еще один важнейший ген — *clock*. В последующие несколько лет у млекопитающих нашли еще несколько генов (*tim*, *bmal* и др.), участвующих в регуляции циркадианных ритмов, и описали вероятный механизм их работы. Эти гены присутствуют, естественно, в ядрах всех клеток организма, но активны они только в нейронах супрахиазмальных ядер [7, 10].

В течение нескольких лет большие группы лабораторий США и Европы полностью раскрыли внутриклеточную петлю обратной связи, лежащую в основе механизма «молекулярных часов». Оказалось, что для ритмической активности супрахиазмальных ядер не нужна нейронная сеть: каждый нейрон служит самостоятельным генетически запрограммированным осциллятором, периодичность «хода» которого определяется скоростью определенных биохимических реакций в клетке. Сущность этой молекулярной машины заключается в синтезе белков, которые с определенной периодичностью подавляют собственный синтез, распадаются и вновь синтезируются.

В 1991 г. британский нейробиолог Р.Фостер с сотрудниками выделили особую группу клеток сетчатки — светочувствительных (ганглиозных, возбуждаемых светом), но не имеющих отношения к палочкам и колбочкам, обеспечивающим зрение. Ганглиозные клетки содержат специальный фотопигмент меланопсин и посылают свои длинные отростки от сетчатки до зрительного перекреста (хиазмы) в составе зрительного нерва. Затем эти отростки отделяются от него, проецируются на нейроны супрахиазмальных ядер и возбуждают в них каскады биохимических процессов. СХЯ посылают свои отростки к близлежащему скоплению гипоталамических нервных клеток, которое, в свою очередь, проецируется на нейроны шейного отдела спинного мозга. Их волокна направляются обратно и через отверстия в черепе достигают шишковидной железы — эпифиза, расположенного в геометрическом центре головного мозга человека. Ночью, в темноте, когда большинство нейронов СХЯ «молчит», нервные окончания этих волокон выделяют норадреналин, побуждающий к синтезу в эпифизе мелатонина, тормозящего нейроны супрахиазмальных ядер [11].

Обычно цикл биохимических реакций в нейронах супрахиазмальных ядер не укладывается точно в 24 ч и у большинства людей составляет примерно 25 ч. Молекулярные часы организма «подгоняются» к местному световому циклу. Активация определенных часовых генов (*per* и др.), вызванная светом, и последующий синтез *de novo* соответствующих белков надолго подавляет активность других часовых генов (*clock* и др.) белковыми комплексами [7, 10]. В конце 1990-х годов обнаружили, что множество других посттрансля-



Частота суммарных разрядов нейронов супрахиазмальных ядер (СХЯ) *in vitro*: заметен четкий циркадианный ритм с пиком во время биологического дня и минимумом — ночью. Этот ритм был выработан в ходе чередования светлого и темного времени суток в камере у крыс в период, предшествующий извлечению ткани СХЯ из мозга [6].

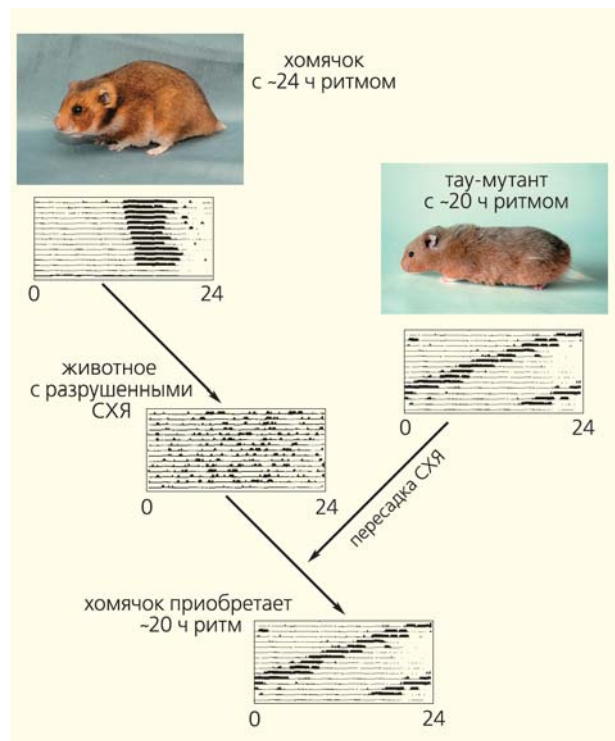
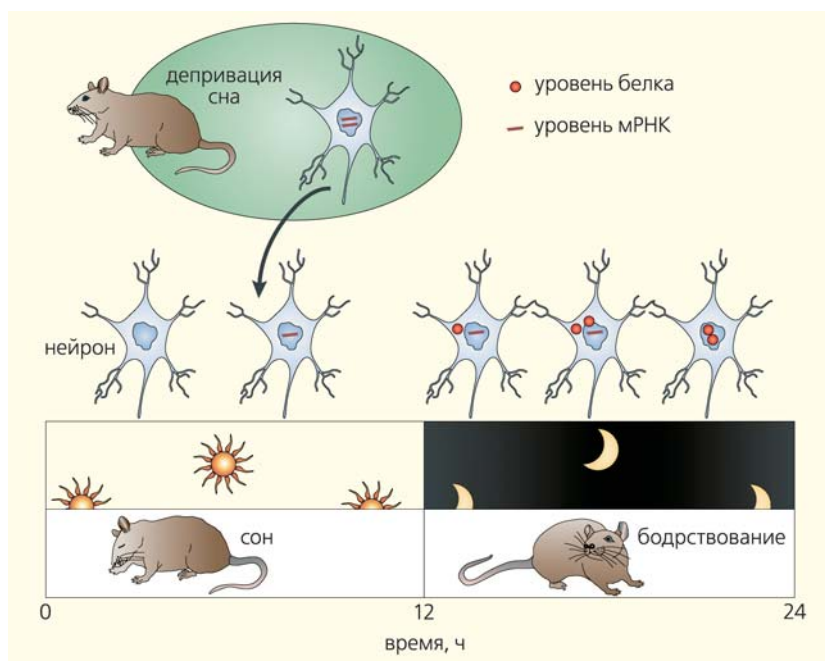


Схема эксперимента, в результате которого было доказано, что для управления циркадианным ритмом необходимы супрахиазмальные ядра (СХЯ). Разрушение у золотистых хомячков с 24-часовым ритмом двигательной активности собственных СХЯ приводит к исчезновению суточного ритма. Перенос в их мозг ткани, содержащей СХЯ тау-мутанта с примерно 20-часовым ритмом, приводит к тому, что реципиент приобретает ритм донора.



Экспрессия мРНК гена *per* и синтез соответствующего белка в суточном цикле «активность-покой» и в ответ на депривацию сна. Уровень мРНК гена *per* нарастает в ходе светлого периода суток, в то время как уровень соответствующего белка достигает пика ночью, когда белок *Per* поступает в ядро и блокирует свою собственную экспрессию. Эти циркадианные изменения одинаковы как у дневных (как, например, плодовые мушки-дрозофилы, спящие ночью), так и ночных (как крысы, спящие главным образом днем) животных. Если крыс заставляли бодрствовать в течение дня, то уровень мРНК *per* в коре мозга у них возрастает. Однако ни у мух, ни у млекопитающих лишение сна не влияет на работу циркадианных биологических часов, то есть депривация не приводит к фазовому сдвигу циркадных ритмов [12].

ционных событий (связанных с часовыми белками, но не с их синтезом) в супрахиазмальных ядрах важны для генерации суточных колебаний в работе часовых генов. Как уже отмечалось, циркадианный ритмоводитель может отмерять время только приблизительно, ему необходима ежедневная фазовая подгонка для синхронизации с геофизическим (астрономическим) временем. Многие проблемы со сном обусловлены невозможностью правильно «выставить» циркадианные часы в соответствии с суточным чередованием дня и ночи. Более того, нарушения сна (например, синдром смены часового пояса, называемый *jet lag*), вызванные трансмеридиональными перелетами или сменной работой, также связаны с синхронизацией циркадианных часов организма [8].

Существуют и индивидуальные особенности циркадианных ритмов: некоторые люди — «жаворонки» — лучше работают утром, предпочитают рано ложиться и рано вставать, а «совы», напротив, наиболее активны вечером, подолгу засиживаются за работой, книгой или компьютером и с трудом встают по утрам. Однако в ряде случаев внутрен-

ние часы настолько расходятся с астрономическим временем, что это становится болезнью, в основе которой могут лежать генетические причины; в качестве примера можно привести синдром FASPS (familial advanced sleep phase syndrome — семейный синдром преждевременной фазы сна). Таких людей называют «очень ранними жаворонками»: продолжительность их сна нормальна, но они ложатся спать уже в полвосьмого вечера, а просыпаются в полпятого утра! Синдром FASPS связан с определенной «точечной» мутацией в геноме человека. В начале 2000-х годов выяснилось, что некоторые «совы» тоже мутанты; была найдена положительная связь между так называемым синдромом фазовой задержки сна (или отставленной фазы сна — *delayed sleep phase syndrome*, *DSPS*) и определенными генами [13]. При нарушении работы биологических часов разобщаются связи либо между местными осцилляторами в разных тканях, либо между центральным осциллятором (СХЯ гипоталамуса) и остальным организмом. Эти нарушения лежат в основе дальнейшего сбоя нейроэндокринных ритмов и поведения,

что проявляется и у здоровых людей, но особенно характерно для психиатрических и неврологических больных [14].

Таким образом, развиваясь в значительной степени независимо от сомнологии, в последние 30 лет хронобиология грандиозно прогрессировала, полностью изменив все представления человека о характере и организации его внутренней ритмики. Эти достижения хронобиологии не менее (а может быть, и более) значительны, чем достижения самой сомнологии за тот же период. Приятно отметить, что весомый вклад в этот прогресс внесли наши сибирские хронобиологи — М.Ф.Борисенков, К.В.Даниленко, А.А.Путилов, В.И.Хаснулин и др. [8].

Исследования, выполненные уже в наше время в лаборатории К.Сейпера (США), а также в ряде других лабораторий, показали, что СХЯ — важная составляющая высшего гипоталамического регуляторного центра [15]. Он преобразует циркадианные сигналы в биологические ритмы: активности—покоя, сна—бодрствования, еды и питья, секреции мелатонина и кортикостероидов, температуры тела и др. При этом гипоталамус получает три им-



пульса от разных отделов головного мозга, влияющих на формирование циркадианной ритмики и сходящихся на его дорзомедиальном ядре:

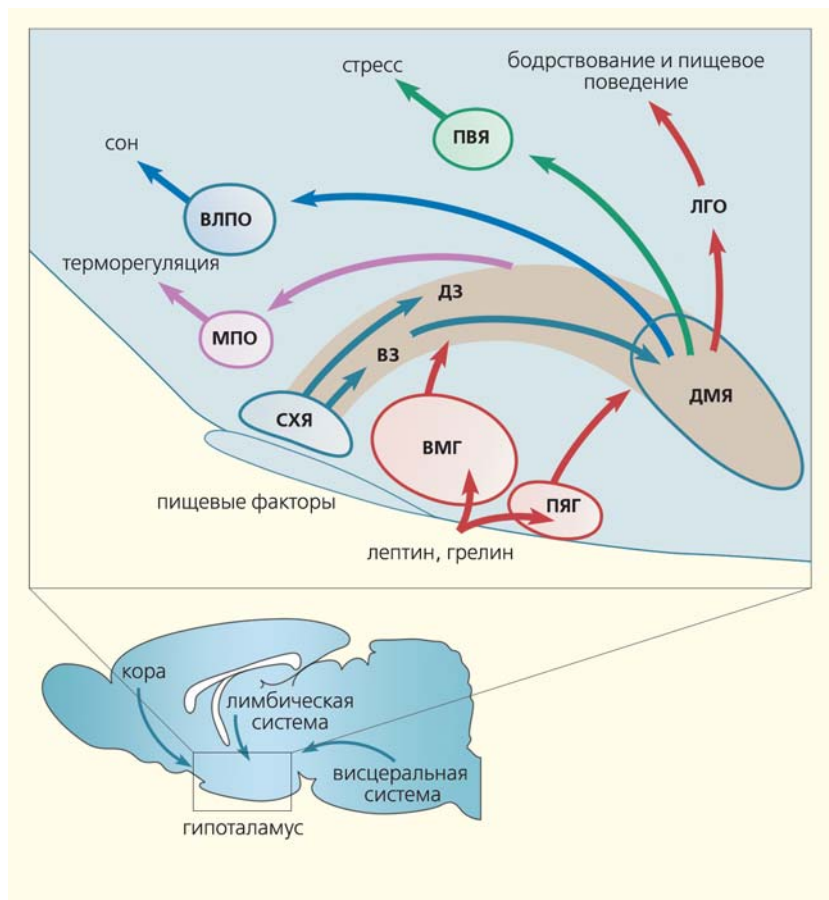
- когнитивный приток от коры больших полушарий, связанный с общей регуляцией поведения;

- эмоциональный импульс от лимбических структур головного мозга;

- висцеральный, исходящий от внутренних органов и передающийся через посредство особых мозговых структур.

Усиленные циркадиантные сигналы передаются от СХЯ к главному элементу регуляторного центра — крошечному дорзомедиальному ядру гипоталамуса. Оно также получает информацию и о содержании в крови гормонов — лептина («фактора насыщения», выделяемого жировой тканью) и грелина («фактора голода», выделяемого слизистой желудка). В нейронах этого ядра, видимо, суммируются все импульсы и вырабатываются управляющие (активирующие и тормозные) сигналы, которые направляются по трем главным адресам. Тормозные следуют в гипоталамический «центр сна» (так осуществляется приурочивание сна к определенному времени суток); одни активирующие воздействия идут к нейронам, которые управляют выбросом гормонов стресса, а другие — к орексиновой системе мозга и регулируют ритмы бодрствования, быстрого сна и, возможно, потребления пищи [16].

В 1979 г. в исследованиях по депривации сна группа Т.Окерштедта выяснила, что утром даже при трехсуточной изоляции от всех указателей времени (солнечного света, часов и т.д.) сохраняется период, в котором субъективное утомление минимально. А масштабные эксперименты известного израильского сомнолога П.Лави выявили, что в течение суток и в обычных условиях, и при лишения сна существуют периоды, когда человеку легче заснуть и труднее поддерживать бодрствование, и наоборот — когда заснуть практически невозможно. В те же годы группа знаменитого швейцарского сомнолога А.Борбели изучала связи циркадиантных ритмов с регуляцией медленного и быстрого сна. В 1983 г. они сообщили, что у «аритмичных» (с разрушенными СХЯ) крыс, как



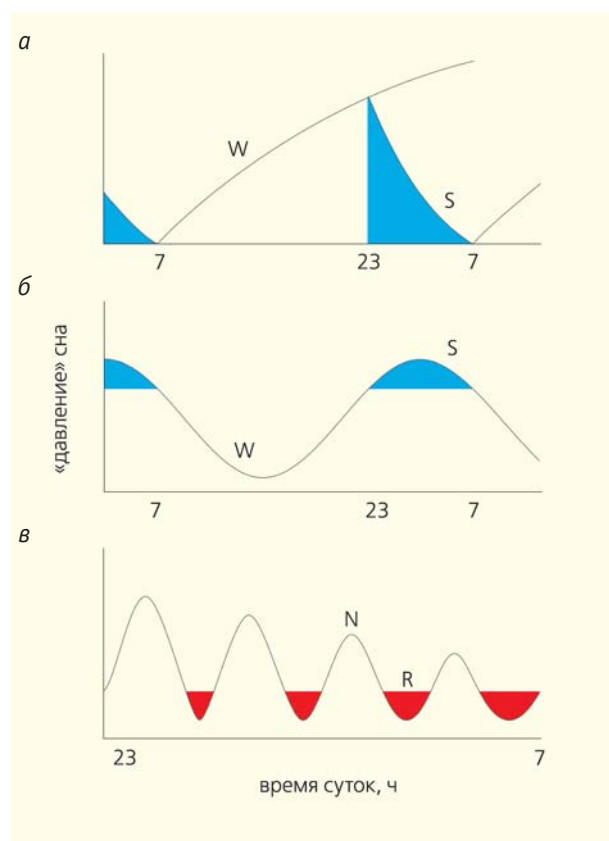
Высший командный центр в гипоталамусе мозга. Группа ядер — полукружное (ПЯГ), супрахиазмальное (СХЯ), паравентрикулярное (ПВЯ), а также латеральная гипоталамическая (ЛГО), медиальная (МПО) и вентролатеральная (ВЛПО) преоптические области, субпаравентрикулярные дорзальная (ДЗ) и вентральная (ВЗ) зоны — все они тесно взаимодействуют между собой. Однако вся информация интегрируется в дорзомедиальном ядре гипоталамуса (ДМЯ). Из него посылаются сигналы, реализующие поведение. Пищевые факторы стимулируют выделение гормонов лептина и грелина, которые опосредовано также влияют на дорзомедиальное ядро [15].

и у обычных животных, в ответ на депривацию сна дельта-сон и быстрый сон увеличивается. Так был сделан вывод, что циркадиантные ритмы и сон управляются различными механизмами [3, 5].

Чуть ранее, в 1982 г., на основе этих данных Борбели сформулировал свою теорию двухкомпонентной регуляции сна, на которую опирается большинство современных работ. Согласно этой модели, в регуляции сна сочетается воздействие длительности предшествующего бодрствования (экспоненциально нарастающий фактор S) и циркадиантных ритмов (синусоидальный фактор C). Первый (S) — гомеостатический, монотонный процесс, связанный с постепенным плавным нарастанием сонливости в ходе бодрствования. Его можно измерить по так называемому дельта-индексу электроэнцефалограммы: он минимален в момент пробуждения, экспоненциально увели-

чивается во время бодрствования и приближается к максимуму непосредственно перед засыпанием, во время которого дельта-индекс постепенно снижается. Фактор  $S$  можно сравнить с песочными часами, которые переворачиваются два раза в сутки. Наличие этого фактора не вызывает сомнений, поскольку подтверждено многими экспериментами на животных и исследованиями на людях. Однако что лежит в его основе, пока неясно [3, 5, 8, 10].

В 2007 г. швейцарские и американские исследователи в молекулярно-генетических опытах на мышах показали, что генерация процесса  $S$ , возможно, связана с активностью нескольких генов мозга: они кодируют белки, защищающие нейроны от повреждающего действия глутамата, который накапливается в ходе продолжительного бодрствования.



Гомеостаз сна (модель Борбели). Три основных процесса, вовлеченных в регуляцию сна. Длительность и интенсивность сна поддерживается гомеостатической (а) составляющей ( $W$  — бодрствование,  $S$  — сон; периоды сна отмечены синим), циркадианный (б) ритм определяет периоды нарастания «давления» сна, а ультрадианные (в) механизмы лежат в основе циклического чередования медленной ( $N$ ) и быстрой ( $R$ , отмечено красным) фаз в ходе ночного сна. При этом от цикла к циклу продолжительность и интенсивность медленной фазы постепенно снижается, а быстрая — возрастает [17].

Фактор  $S$  (циркадианный) — немонотонный, ритмический (его можно сравнить с часами, стрелки которых совершают полный оборот за 24 ч), и измерить его легче всего по уровню двигательной активности подопытных животных. В основе этого процесса лежит работа биологических часов организма (СХЯ и мелатонина эпифиза). Согласно модели, состояние организма в каждый момент времени суток определяется алгебраической суммой циркадианного и гомеостатического компонентов. Сон начинается, когда эта сумма (или разность) достигает некоего порога, и прекращается, когда она уменьшается до нуля [3, 5, 8, 10].

Модель Борбели неоднократно усовершенствовали различные авторы; в частности, для описания кратковременного дневного сна человека был добавлен третий фактор, инерция сна. Эта модель, основные положения которой со временем полностью подтвердились, позволяет правильно рассчитать «давление» сна не только качественно, но и количественно в условиях депривации, при ряде заболеваний и т.д. Так, у здоровых людей в ходе депривации сна непереносимая сонливость должна чередоваться с периодами относительной ремиссии (когда «давление» сна почти не чувствуется), которые могут быть предсказаны по синусоиде процесса  $S$ , что и подтверждено исследованиями. Значит, модель Борбели можно признать одним из крупнейших достижений мировой сомнологии в XX в.

## Успехи российской сомнологии

В первой части статьи уже говорилось о блестящем начале российской и советской сомнологии в конце XIX и первой половине XX в. Хотя «Павловская сессия» в 1950 г. нанесла сильный удар по науке о сне, ее воссоздание началось уже в середине 1960-х — начале 1970-х годов [18]. Центрами изучения сна стали Москва, Ленинград, Ростов-на-Дону и Тбилиси. В Москве крупный невролог и организатор медицины Н.И.Гращенко создал в составе «большой» Академии наук лабораторию по изучению нервных и гуморальных регуляций (позже ей присвоили его имя). Ведущую роль в возрождении сомнологии сыграли его ученики и сотрудники — А.М.Вейн и Л.П.Латаш. Именно в этой лаборатории в 1968 г. молодые медики Н.Н.Яхно, В.С.Ротенберг и Л.И.Сумской впервые в СССР провели непрерывную ночную полисомнографию здоровых людей и неврологических больных. Затем сотрудники Вейна и Латаша стали изучать нарушения сна при различных видах неврологической патологии — нарколепсии (как тогда называли все заболевания, сопровождающиеся избыточной дневной сонливостью), инсомнии (бессоннице), периодической спячке, сосудистых поражениях и опухолях мозга, диэнцефальном синдроме и пр.

Так в нашей стране возникла медицина сна — клиническая сомнология. Ее центр после закрытия лаборатории им. Гращенкова в 1973 г. переместился в лабораторию Вейна в Первый московский медицинский институт им. И.М.Сеченова, а центр экспериментальной сомнологии сформировался в Тбилиси, в Институте физиологии АН Грузинской ССР, в лаборатории Т.Н.Ониани. Крупнейшей научной заслугой послевоенной отечественной сомнологии стало открытие в начале 1970-х годов группой ученых из Института эволюционной морфологии и экологии животных им. А.Н.Северцова АН СССР (ныне Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова РАН) под руководством Л.М.Мухаметова однополушарного сна у дельфинов [19]. В настоящее время в нашей стране фундаментальной сомнологией занимаются несколько лабораторий в Москве, Санкт-Петербурге и Ростове-на-Дону. Существуют уже несколько десятков центров по нарушениям сна в различных городах, созданы несколько профессиональных обществ по сомнологии и клинической медицине сна. Несмотря

на все трудности фундаментальная и клиническая сомнология в нашей стране продолжают развиваться.

Таким образом, сформированные в середине XX в. стандартизованные методы объективного изучения сна позволили сомнологии стать одной из самых быстро развивающихся областей. Без понимания истории, этапов и принципов ее становления, а также основ сформулированных ранее теорий невозможно развивать эту исключительно важную область знаний. Она хранит еще множество тайн: даже если в какой-то момент кажется, что мы уже все знаем о физиологических механизмах бодрствования и сна, через несколько лет стоит ждать нового открытия, которое перевернет существующие представления. На рубеже XX и XXI вв. таким открытием, например, стало обнаружение орексин-гипокретиновой системы. Исследователям и клиницистам, разумеется, необходимо следить за последними открытиями, при этом нельзя забывать, откуда появились предпосылки современных работ, чтобы верно интерпретировать полученные результаты. ■

## Литература

1. *Dement W.C.* History of Sleep Physiology and Medicine // Principles and Practice of Sleep Medicine / Eds M.Kryger, T.Ross, W.Dement. Philadelphia, 2011. P.3—16.
2. *Kryger M.H.* History of sleep medicine and physiology // Kryger M.H. Atlas of clinical sleep medicine. 2<sup>nd</sup> eds. Philadelphia, 2013. P.8—19.
3. *Шпорк П.* Сон. Почему мы спим и как нам это лучше всего удастся / Пер. с нем. под ред. и с предисловием В.М.Ковальзона. М., 2010.
4. *Дорохов В.Б.* Сомнология и безопасность профессиональной деятельности // Журн. высш. нервн. деятельности. 2013. Т.63. №1. С.33—47.
5. *Борбели А.* Тайна сна / Пер. В.М.Ковальзона. М., 1989.
6. *Meijer J.H., Schaap J., Watanabe K., Albus H.* Multiunit activity recordings in the suprachiasmatic nuclei: *in vivo* versus *in vitro* models. Brain Res. 1997. V.753. P.322—327.
7. *Ковальзон В.М.* Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование—сон. М., 2011.
8. *Путилов А.А.* Совы, жаворонки и другие люди. О влиянии наших внутренних часов на здоровье и характер. Новосибирск, 2003.
9. *Ralph M.R., Lehman M.N.* Transplantation: a new tool in the analysis of the mammalian hypothalamic circadian pacemaker. Trends Neurosci. 1991. V.14. P.362—366.
10. *Ковальзон В.М., Дорохов В.Б.* По поводу нового исчисления времени // Природа. 2012. №7. С.65, 66.
11. *Ковальзон В.М.* Мелатонин — без чудес // Природа. 2004. №2. С.12—19.
12. *Cirelli C.* The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans // Nat. Rev. Neurosci. 2009. V.10. №8. P.549—560.
13. *Ковальзон В.М.* Генетика сна // Рос. физиол. журн. им.И.М.Сеченова. 2011. Т.97. №4. С.412—421.
14. *Ковальзон В.М., Дорохов В.Б.* Цикл бодрствование—сон и биоритмы человека при различных режимах чередования светлого и темного периода суток // Здоровье и образование в XXI веке. 2013. Т.15. №1—4. С.151—162.
15. *Saper C.B., Scammell T.E., Lu J.* Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms // Nature. 2005. V.437. P.1257—1263.
16. *Ковальзон В.М.* Раскрыта природа нарколепсии // Природа. 2005. №11. С.3—9.
17. *Achermann P., Borbely A.A.* Mathematical models of sleep regulation // Frontiers in Bioscience. 2003. V.8. P.683—693.
18. *Ковальзон В.М.* О положении в российской сомнологии // Природа. 2001. №10. С.3—6.
19. *Ковальзон В.М.* Сон у дельфинов // Природа. 1982. №6. С.111, 112.