

*Т.Н. Маляренко, А.Т. Быков, Ю.Е. Маляренко, В.В. Зотова, В.А. Рыбкина*

## **Состояние функциональных систем организма во время сна**

*ФГУ «Центральный клинический санаторий им. Ф.Э.Дзержинского». Сочи. Россия*

Рассмотрена динамика изменений ряда функциональных систем на протяжении ночного сна. Приведенные факты убеждают в том, что сон представляет собой особую форму активности, включающей в себя чередование механизмов гомеостаза и пойкилостаза. Несмотря на то, что изменения разных физиологических функций в REM и NREM фазы сна зачастую имеют противоположные знаки, в норме обе они направлены на усиление энергетического потенциала организма, формирование механизмов защиты, саморегуляции и адаптации.

Ключевые слова: фазы сна, состояние функциональных систем.

Механизмы нервного контроля соматической и висцеральной активности во время сна могут характеризоваться как гомеостазом (NREM сон), так и пойкилостазом (REM сон). Переход от бодрствования к фазе NREM сна характеризуется инактивацией контроля со стороны высших отделов мозга и оживлением механизма автоматического контроля функций. Однако принцип гомеостатической регуляции во время NREM сна может быть соотнесен не со всеми функциями организма [41]. Чередование гомеостаза и пойкилостаза в разные фазы сна свойственно нервному контролю температуры тела, функций кровообращения и дыхания. Так, во время эпизодов быстрого сна термоадаптивные реакции снижены или вообще отсутствуют. Отмечается, что активность эффекторов при REM сне не только функционально недостаточна для целей терморегуляции, но и отличается отсутствием какой-либо пропорциональной зависимости от интенсивности стимула. Функции эндокринной, пищеварительной и мочевыделительной системы не вполне отвечают принципу гомеостатической регуляции. Отмечают также, что соматические и висцеральные феномены NREM сна характерны для процессов, протекающих по типу закрытой цепи, а в периоды REM сна выраженная вариабельность ряда функций является результатом процессов открытой цепи, что делает возможным нарушение их гомеостаза (развитие пойкилостаза) [38].

Внешнее дыхание

В разные стадии сна происходят заметные изменения в регуляции дыхания. Переход от бодрствования к медленному сну характеризуется инактивацией механизмов телеэнцефалического контроля и высвобождением механизмов автономного контроля дыхания. P.L. Parmeggiani [41] отмечает следующие особенности дыхания в период NREM сна. В начальные стадии медленного сна (стадии 1 и 2) у человека отмечается нестабильность дыхания и появление периодических дыхательных и циркуляторных феноменов. Наблюдаются даже эпизоды периодического дыхания типа Чейна-Стокса с кратковременными апноэ. Для того чтобы отличать возникающие физиологические апноэ от эпизодов патологического апноэ, предложен индекс

апноэ – количество апноэ в течение часа сна. В норме он равен 5. Физиологические апноэ длятся не более 10 сек. Регулярное дыхание устанавливается при углублении сна (стадии 3 и 4), когда оно подпадает под влияние автоматического механизма регуляции. Частота дыхания снижается, дыхательный объем слабо увеличивается, и, в целом, вентиляция уменьшается. Сопутствующее нарастание содержания альвеолярного и артериального CO<sub>2</sub> ассоциируется с уменьшением содержания альвеолярного и артериального кислорода. Сопротивление воздухоносных путей увеличивается. Все эти изменения респираторных показателей согласуются с низким энергетическим запросом. Механизм автоматического контроля поддерживает компенсаторные физиологические реакции. Хемочувствительность к CO<sub>2</sub> умеренно снижена, а гипоксические реакции не эффективны. Рефлекс с легких на растяжение во время NREM-сна активирован. Судя по реакциям на механическое сопротивление дыханию, во время медленного сна отмечается нормальное функционирование межреберных мышц.

Феномены REM-сна указывают на выраженные изменения в активности механизмов автоматического контроля дыхания. Ритм и частота дыхания становятся очень нерегулярными [38]. У новорожденных детей дыхательная активность межреберных мышц уменьшена, что может привести к парадоксальному коллапсу грудной клетки при вдохе. Кроме того, респираторные реакции на гиперкапнию у них подавлены, тогда как на гипоксию не изменены, а рефлекс на растяжение с легких при REM-сне почти отсутствует. С возрастом вентиляция легких во время быстрого сна увеличивается, главным образом в связи с миоклоническими эпизодами, но может быть вариабельна на фоне уменьшения или не изменения парциального давления CO<sub>2</sub>. Установлена центральная природа этих изменений. Сопротивление верхних дыхательных путей во время REM-сна нарастает, компенсация респираторной нагрузки ослаблена и нерегулярна. В течение REM-сна (в отличие от NREM-сна) выявлены депрессирующие влияния ядер гипоталамуса на дыхание.

#### Система кровообращения

В период спокойного бодрствования и NREM-сна взаимодействие активности центров ствола мозга и спинальных соматических и висцеральных рефлексов обеспечивают поддержание гомеостаза. Для NREM-сна характерно преобладание парасимпатических влияний на фоне постоянного уровня пониженной симпатической активности. Исследования спектра СР во время сна показали, что в периоды NREM-сна мощность низкочастотных модуляций (LF) СР по сравнению с уровнем бодрствования уменьшается, а высокочастотных (HF) – нарастает, в связи с чем показатель симпатико-парасимпатического взаимодействия в регуляции СР у здоровых людей уменьшается. Установлено также, что в 3-4 стадии NREM- сна парасимпатические влияния на СР наиболее выражены. Во время NREM-сна симпатическая регуляция сердца отрицательно коррелирует с глубиной сна.

Уменьшается метаболическая выработка тепла, и в связи с вазодилатацией и потоотделением снижается температура тела. Развивается

паттерн регуляции функций, минимизирующий расход энергии. В целом, стабильность вегетативной регуляции во время медленного сна с гипотензией, брадикардией, снижением сердечного выброса и уменьшением общего периферического сопротивления сосудов обеспечивает благоприятный нейрогуморальный фон для метаболического восстановления сердца [30]. Симпатическая активность относительно стабильно снижена, и в 4-ю его стадию её влияния на сердечно-сосудистую систему (ССС) становятся более чем наполовину меньше, чем при бодрствовании. Наблюдается также снижение содержания катехоламинов и кортизола в плазме крови.

NREM-сон характеризуется повышением чувствительности барорецепторного рефлекса [16], в результате чего обеспечивается надежный контроль и стабильность уровня АД и общего кардиоваскулярного гомеостаза.

Сведения о барорефлекторной чувствительности у человека во время REM-сна противоречивы, но появились данные о том, что она в этой фазе сна становится выше, чем при NREM-сне [35].

REM-сон характеризуется дезинтеграцией механизмов гомеостаза, приводящей к выраженной нестабильности функций сердечно-сосудистой системы (ССС). Их вариативность в этой фазе сна зависит не только от автономной нервной системы, но также от изменений в функциональной взаимосвязи между стволом мозга и лобными долями больших полушарий [41], и вступление в REM-сон может сопровождаться нарушением вегетативной регуляции. REM-сон сопровождается выраженной вариабельностью симпатической активности, связанной с фазическими изменениями парасимпатического тонуса. Во время перехода от медленного к быстрому сну вспышка вагусной активности может вызвать паузы в СР и асистолию [17]. В фазе REM-сна нестабильность функций может быть результатом отсутствия баланса между нисходящими возбуждающими и тормозными влияниями гипоталамуса и конечного мозга. Функциональные изменения при быстром сне во многом обусловлены подавлением высшей интегративной гомеостатической регуляции [38].

REM-сон характеризуется также повышением АД по сравнению с его уровнем во время медленного сна, что обусловлено взаимодействием почечного симпатического нерва с уровнем АД [34]. Величины АД и ЧСС отличаются вариабельностью, что является важной особенностью быстрого сна. По сути, в организме возникает состояние, напоминающее вегетативную бурю, сопровождающуюся дизрегуляцией дыхания.

Во время REM-сна мощность как LF-, так и HF-компонентов спектра СР не только возвращается к уровню бодрствования, но и превышает его. HF-компонент спектра АД возвращается к уровню бодрствования, а мощность LF-компонента остается низкой. Это контрастирует с нарастанием низкочастотной части спектра СР и указывает на то, что во время быстрого сна регуляция СР отличается от вазомоторной симпатической регуляции [58].

У пациентов с ишемической болезнью сердца, постинфарктным

состоянием, сахарным диабетом типичный циркадианный паттерн относительной симпатической активности в ночное время изменен в сторону её повышения. Устойчивым индикатором риска внезапной смерти у пациентов после инфаркта миокарда является уменьшение variability сердечного ритма (BCP) в период медленного сна. Понижение мощности HF-компонента спектра CP наблюдается приблизительно за 10 мин до развития ишемии миокарда [54]. У пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда, показатель LF/HF может быть значительно увеличен не только во время REM-сна, но и NREM-сна.

Что касается кардиореспираторного сопряжения во время сна, то для NREM-сна характерны близкие к синусоидальным модуляции ЧСС вследствие согласованной активности центров дыхания и кровообращения, обеспечивающей нормальную дыхательную синусовую аритмию. Такая синусовая аритмия характеризует здоровое сердце, тогда как отсутствие вариативности ЧСС ассоциируется с сердечной патологией, а также наблюдается у людей старческого возраста. Согласованная регуляция двух систем – респираторной и кардиоваскулярной представляет собой трудную задачу, особенно при респираторных и сердечно-сосудистых заболеваниях, например, у пациентов с апноэ, сердечной недостаточностью или у детей грудного возраста [55].

Для кардиореспираторного гомеостаза необходимо поддержание перфузии жизненно важных органов посредством регуляции соответствующего уровня АД. Респираторные механизмы обеспечивают при этом адекватный венозный возврат и рефлекторные изменения CP. Роль сопряжения ССС и системы внешнего дыхания во время сна усиливается, но в эпизодах REM-сна кардиореспираторный гомеостаз может нарушаться. Иногда развивается близкое к параличу состояние вспомогательных дыхательных мышц и уменьшаются влияния переднего мозга на регуляторные регионы ствола мозга, что вносит помехи в компенсаторные респираторные механизмы поддержания нормальных величин АД. На легочную вентиляцию, АД, коронарный кровоток, сердечный ритм во время сна влияют динамические флуктуации активности ЦНС. Установлена, например, отрицательная связь мощности дельта-волн ЭЭГ с мощностью низкочастотного спектра CP.

#### Региональное кровообращение

Во время NREM-сна наблюдается снижение нейрональной активности ствола мозга и уменьшение церебрального кровотока, особенно в центрoэнцефалических областях, например, в зрительных буграх. В эпизодах десинхронизированного сна отмечаются слабые корреляции между региональной и системной гемодинамикой, нарушается интегративный контроль периферического кровотока [15]. В результате региональное распределение кровотока при быстром сне значительно отличается от такового в фазе медленного сна. Что касается церебральной циркуляции, то в фазу REM-сна происходит повышение активности разных структур мозга до уровня, превышающего таковой при бодрствовании [31], и мозговой кровотоки заметно возрастает, в частности, в стволе мозга, таламусе, базальном отделе переднего

мозга; увеличивается кровоток и в спинном мозге. Нарастание мозгового кровотока в этой фазе сна необходимо для поддержания диффузии кислорода из кровеносного русла. Флуктуации церебрального кровотока в REM-сне не зависят ни от изменений системной гемодинамики, ни от перераспределения кровотока по другим регионам. В целом мозговой кровоток достаточно автономен.

После сна мозговой кровоток меньше, чем до сна, причем эта разница наиболее выражена для корковых и лимбических структур. Процесс сна может вызвать перераспределение метаболической активности мозга и интенсивности кровотока в нем на более низкие уровни в связи с восстановительной функцией сна. Хотя у взрослого человека мозговой кровоток при переходе от медленного к быстрому сну каждый раз меняется, в течение ночи он в целом постепенно уменьшается. Главной детерминантой различий в мозговом кровотоке в состоянии сна и бодрствования является подавление ключевого фермента для образования NO (NO-синтазы), в результате чего происходит вазоконстрикция сосудов мозга [60].

Во время медленного сна развивается слабая гиперкапния (2-3 мм рт.ст.), что вызывает снижение метаболизма в мозге. Чувствительность сосудов мозга к гиперкапнии в эту фазу сна снижена [33]. Она становится важной детерминантой изменений мозгового кровотока во время сна в случаях патологии (например, при апноэ во сне). Сниженный метаболизм в мозге, уменьшенный кровоток и анаэробный гликолиз – всё это соответствует концепции восстановительной функции сна [12].

При переходе от бодрствования к медленному сну циркуляция в миокарде, в частности по левым коронарным сосудам, значительно снижается. В эпизодах REM- сна коронарный кровоток нарастает, причем наиболее выражено при синусовой тахикардии, что подтверждает действие локального метаболического контроля, ответственного за снижение сопротивления коронарных сосудов [18]. Это нарастание кровотока без соответствующего увеличения метаболической активности миокарда происходит в связи с нейрогенной холинергической вазодилатацией [17]. Симпатическая нервная система запускает последовательность эффектов: нарастание ЧСС → повышение метаболизма → увеличение кровотока.

В ряде исследований установлено, что почечный кровоток во время сна не зависит от состояния организма, однако когда почечная вазоконстрикция является частью общей вазомоторной реакции на температурную нагрузку, почечный кровоток во время REM-сна увеличивается [37].

В период бодрствования и в фазу REM-сна нарастание артериального кровотока в печени компенсируется снижением портальной циркуляции, и наоборот. В эпизодах REM-сна эта корреляция исчезает, что является следствием случайных пертурбаций - нерегулярного дыхания, изменений внутрибрюшного давления, кардиоваскулярной вариабельности, которые вносят помехи в налаженный регуляторный механизм [22].

При переходе от состояния бодрствования к медленному сну кровообращение в мышцах существенно не изменяется. Быстрый сон вызывает как нарастание симпатического тонуса в сосудах мышц, так и специфические изменения в мышечной активности (атонию и судороги).

Что касается изменений кожного кровотока во время сна, то при переходе от бодрствования к медленному сну происходит термолитическая дилатация кожных сосудов [36]. В эпизодах REM-сна кожный кровоток изменяется в связи с выключением соответствующих терморегуляторных вазомоторных реакций. Так что при низкой температуре окружающей среды усиление кровотока во время быстрого сна является результатом уменьшения нейрогенной вазоконстрикции [40], а в условиях тепла снижение кровотока в коже может быть связано с понижением АД или с уменьшением нейрогенной вазодилатации.

Данные по региональным различиям в изменении активности симпатических нервов позволили подвергнуть сомнению концепцию однородности изменений симпатического тонуса во время сна, особенно в эпизодах REM-сна, когда происходит достоверное уменьшение симпатических влияний на сердце, почки, органы брюшной полости и таза, но нарастают вазоконстрикторные влияния на мышцы. Исключением является глобальное нарастание симпатического тонуса при апноэ во сне или фатальной инсомнии [20].

Как показано в эксперименте, при снижении температуры окружающей среды длительность NREM-сна увеличивается. Во время REM-сна при этих условиях уменьшается вариативность АД [46]. Механизм гомеостатического контроля, активизирующийся при температурной нагрузке, может предотвратить полное развитие эпизодов REM-сна при пониженной температуре внешней среды. Снижение температуры окружающей среды не приводит к адаптивному нарастанию сердечного выброса в эпизодах REM-сна, как это происходит во время бодрствования и медленного сна. Во время REM-сна не срабатывают механизмы адаптивного перераспределения кровотока, так как компенсаторное изменение периферического сопротивления в ответ на температурную нагрузку отсутствует. Механизм мышечной вазоконстрикции при изменении температуры внешней среды во время быстрого сна также не действует [59].

Всё это объясняется тем, что REM-сон развивается, когда соответствующие структуры ствола мозга освобождаются от гипоталамического гомеостатического контроля, во многом из-за нарушения интегративной активности гипоталамуса. Нейроны гипоталамуса не реагируют на температурную стимуляцию, и перестройка на центральном уровне приводит к дезорганизации комплекса адаптивных вазомоторных реакций на периферии [24].

При хронической сердечной недостаточности, когда общее перераспределение периферического кровотока является необходимым адаптивным механизмом, могут развиваться две ситуации риска. Во-первых, нарастающая компенсаторная вазоконстрикция, развивающаяся при гипоксии

[57] затрудняет наступление REM-сна, что вносит вклад в селективную депривацию сна и нарушает его структуру. И, наоборот, наступление быстрого сна может развиваться, но только в результате нарушения адаптивного паттерна периферической вазоконстрикции при патологии сердца. Таким образом, REM-сон (и в итоге ночной сон вообще) для людей с заболеваниями сердца является состоянием высокого риска [55]. Драматичность проблемы риска ночного сна состоит в том, что у многих людей кардиореспираторные заболевания часто вовремя не диагностируются, они не предпринимают никаких профилактических мер, часто даже не просыпаются при развертывании кардиологического или респираторного дистресса и поэтому не получают неотложной помощи.

#### Функция терморегуляции

За терморегуляторные реакции на тепловые или холодовые нагрузки отвечает термочувствительная гипоталамическая область мозга. Терморегуляция во время бодрствования включает механизмы вазодилатации и вазоконстрикции, учащения и замедления дыхания, дрожи, усиления потребления кислорода и метаболического усиления продукции тепла. Кроме того, срабатывают двигательные реакции, позволяющие организму избежать или компенсировать внутренние или внешнесредовые изменения температуры (поведенческая терморегуляция). Во время NREM-сна терморегуляторные реакции на изменение температуры внешней среды сохраняются, но в периоды REM-сна они снижены или вообще отсутствуют [7]. Подавление терморегуляторных реакций во время быстрого сна иллюстрирует также отсутствие в эти периоды корреляции между тонусом позных мышц, потоотделением и внешней температурой. По сравнению с периодом медленного сна в фазу REM-сна при высокой температуре внешней среды происходит повышение температуры ядра тела [9]. Реактивность нейронов гипоталамического региона при быстром сне находится на самом низком уровне [40]. При холодной нагрузке развиваются реакции с обратным знаком, но они также подавлены во время REM-сна. Причиной описанных явлений является изменение во время разных стадий сна термочувствительности нейронов гипоталамического термостата [6].

#### Система пищеварения

Многие аспекты секреторной активности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не ограничиваются постоянными рамками отдельных стадий сна и, в основном, модулируются изменениями вегетативной регуляции в течение сна [39]. С другой стороны, некоторые изменения в активности желез внутренней секреции ЖКТ всё же являются специфическими для определенных стадий сна. Однако есть мнение, что эти изменения скорее представляют собой результат ультрадианных или циркадианных модуляций, чем гомеостатической реакции на экзогенные или эндогенные стимулы [53]. По мере углубления сна секреторная активность имеет тенденцию к последовательному снижению с самыми низкими показателями в фазу быстрого сна. Что касается динамики моторики желудка, 12-перстной кишки и тонкого кишечника, то их моторика

заметно угнетается в фазу медленного сна, особенно в стадии дельта-сна, а в фазу быстрого сна – существенно усиливается [1].

#### Соматические феномены

Во время NREM-сна мышечные функции обычно более лимитированы, чем при дремоте и в стадии быстрого сна, хотя у человека в период медленного сна могут быть проявления сомнамбулизма. В целом для периода NREM-сна характерна «терморегуляторная» поза и сниженная активность антигравитационных мышц. Уменьшение глубины сна может сопровождаться периодическими движениями конечностей и изменением положения тела. В периоды REM-сна наблюдается мышечная атония, миоклонические подергивания мышц и быстрые движения глаз, что связано с изменением нервной регуляции мышц по сравнению с медленным сном. Однако при повреждении нейронов варолиевого моста развивается REM-сон без мышечной атонии. Цель избирательной моторной активации при быстром сне неизвестна, но во внутриутробном периоде она может быть связана с развитием нервной системы организма. Например, дыхательные движения впервые появляются в онтогенезе именно в стадию REM-сна. Эти движения не нужны для газообмена, который реализуется в плаценте, но могут подготавливать организм к внешнему дыханию после рождения [38].

#### Эндокринная система

Можно было бы предположить, что во время сна активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГН) и соматотропной оси находится на низком уровне. Однако, исследование паттернов адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола и соматотропного гормона (СТГ) во время сна выявило сложное взаимоотношение между сном в целом, его стадиями и гормональной активностью. Изменение гормональной секреции идет параллельно сменам стадий сна. В начале ночи во время глубокого сна концентрации АКТГ и кортизола в плазме крови очень низкие (на фоне конкурирующего подъема уровня СТГ). Концентрация СТГ в начальные стадии сна пропорциональна длительности быстрого сна [52]. Результаты ряда исследований позволили заключить, что ранние стадии сна, особенно 3-4-я его стадии (глубокий сон), ингибируют гипоталамо-надпочечниковую активность [50]. Поздней ночью при доминировании REM-сна секреторная активность ГГН системы отчетливо повышается, в то время как активность системы СТГ минимальна [48]. Вскоре после утреннего пробуждения концентрация АКТГ и кортизола вновь уменьшается, и на этом основании выдвинута гипотеза, что повышение активности ГГН во второй половине ночи «подготавливает» организм к восприятию стресса в предстоящем бодрствовании [45]. Циклическая природа сна, особенно во вторую половину ночи, с альтернативными появлениями то NREM, то REM-сна тесно связана с соответствующими глобальными повышениями или снижениями секреторной активности переднего гипофиза [21]. Ингибирующий эффект глубокого сна в начале ночи не может быть аннулирован даже стимуляцией ГГН системы при помощи соматотропного гормона и вазопрессина.



Таким образом, активность ГГН системы во время сна является объектом циркадианных влияний, с минимальными её проявлениями в начале ночи и пиком в ранние утренние часы [52]. Ранние стадии сна, особенно глубокий сон, подавляют секреторную активность ГГН системы, тогда как поздние стадии сна оказывают на неё выражено активирующее влияние.

Секреция СТГ выражено стимулируется ghrelin-гормоном, обнаруженным в пищеварительном тракте и представляющим собой эндогенный лиганд рецепторов СТГ. Доказано взаимодействие между сном и секрецией соматостатина (ингибирующего выработку СТГ) и ghrelin-гормона, но подчеркивается необходимость дальнейшего уточнения значимости последнего для человека [19, 56].

По сравнению с ГГН системой в изменениях секреторной активности СТГ системы нет четкого следования циркадианному ритму, а кроме того, колебания уровня СТГ в плазме крови во время сна имеет гендерные отличия [8]. Так, у мужчин 70% общего количества СТГ, секретиремого за 24 часа, высвобождается в первую половину ночного сна, а у женщин секреторный паттерн СТГ более вариабелен, со спонтанными колебаниями его концентрации перед сном и к концу ночи. Причина этого полового деморфизма пока что не выяснена. Тем не менее, показано, что задержка у мужчин начала сна на 3 часа сопровождается замедлением ночного подъема концентрации СТГ в плазме. Однако независимо от длительности сна подъем секреции СТГ достигает пика примерно через час после начала сна. При отсутствии сна в течение ночи секреция СТГ сильно снижена, и пика её не наблюдается.

Другими гормонами, для которых выявлен ассоциированный со сном ритм секреции, являются мелатонин, лютеинизирующий гормон, окситоцин, ренин, альдостерон, пролактин, вазопрессин [13, 26, 51]. Гормон эпифиза мелатонин является главным в регуляции цикла сон-бодрствование. Его концентрация в крови нарастает с наступлением темноты, создает предрасположенность ко сну и достигает максимума за 1-2 часа до пробуждения [3].

#### Иммунная система

Специфическая для сна регуляция эндокринной активности неотделима от также специфической регуляции иммунной системы во время ночного сна, что показано как при непрерываемом сне, так и при депривации сна [10, 27, 32, 47]. Установлено, что у человека сон оказывает активирующее влияние на адаптивный иммунитет, в то время как на функции врожденного иммунитета в меньшей мере подвержены влияниям сна. Однако вопрос о связи сна с функцией иммунитета является сложным, во-первых, потому, что еще нет ясности в доле влияния на иммунитет ограничения сна самого по себе как независимой варианты [28]. По изменению иммунных функций при депривации сна (доказательства по исключению) судить о влиянии на них сна самого по себе не вполне правомерно, так как она может быть следствием стресса, измененной локомоторной активности, изменений в паттерне питания, гормональных сдвигов, изменения температуры тела и других причин. Каждая из этих переменных влияет на функцию иммунитета. Во-вторых, хотя в

клинической практике давно известно, что депривация сна повышает уязвимость организма к инфекционным и опухолевым заболеваниям, к системным воспалительным процессам, количественная оценка этого влияния дана в немногих исследованиях. Парадоксально, что краткосрочная депривация сна может повышать иммунную защиту организма, а длительное лимитирование сна разрушает её. Несмотря на эти оговорки, лимитирование сна, без сомнения, негативно влияет на иммунную систему.

Как известно, чаще всего исследователи выбирают в качестве маркера состояния иммунной системы не только количественные характеристики клеток белой крови, но и количество клеток-киллеров или уровень цитокинов в плазме крови. Установлено, что обычный ночной сон в регулярном цикле сон-бодрствование ассоциируется с наиболее выраженными колебаниями количества белых клеток крови. В вечерние часы отмечается максимум количества циркулирующих в крови гранулоцитов, моноцитов, Т- и В-клеток и уменьшение их в ночное время с минимумом в утренние часы. Наоборот, количество клеток-киллеров и цитотоксическая активность этих клеток достигает минимума в начале ночного сна, затем постепенно нарастает вплоть до полуденных часов [11, 25]. Физиологическое значение дифференциальной регуляции показателей иммунных функций остается не вполне понятным. Снижение количества клеток может отражать повышенную их миграцию в околосоудистое пространство или в лимфоидную ткань, но также может быть следствием скопления их в стенках сосудов или аккумуляции в селезенке.

Ночной сон сопровождается также специфическими изменениями активности цитокинов. Показано, что продукция интерлейкина-1 $\beta$  и фактора некроза опухолей (в абсолютных величинах) на большем протяжении непрерываемого ночного сна снижена [43]. Однако когда их секреция рассматривалась во взаимосвязи с количеством моноцитов, ассоциированная со сном временная динамика активности цитокинов сгладилась. Этот факт означает, что вариации этих переменных отражают не изменения продукции самих цитокинов, а скорее уменьшение количества циркулирующих клеток, продуцирующих их [42]. По сравнению с описанными цитокинами, концентрация интерлейкина-6 в крови более высокая, и этот цитокин также действует как важный стимулянт гипофизарно-адреналовой секреторной активности [49]. В ряде исследований выявлены систематические изменения концентрации интерлейкина-6 в пределах 24-часового цикла сон-бодрствование, но время достижения максимума-минимума различается в зависимости от методики определения этого интерлейкина. Продукция же интерлейкина-2 во время ночного сна отчетливо нарастает [29]. В исследованиях N.Petrovsky & L.C. Harrison [43] доказано, что в ночные часы нарастает количество Т хелперов 1 (преимущество интерферона- $\gamma$ ), отражающих иммунную защиту, с пиком около 3 часов ночи.

В целом во время сна реакции на стресс отсутствуют, и активность нейроэндокринной и иммунной систем становится объектом спонтанного и базального саморегулирования, механизмы которого всё ещё полностью не разгаданы [42].

## Центральная нервная система

Эта тема неоднократно затрагивалась в данной статье, но мы сочли необходимым указать и на следующие факты. В период медленного сна во всем организме, в том числе в мозге, реализуются анаболические процессы [44]. Во время быстрого сна за счет пролиферации имеет место интенсификация восстановительных процессов в нервной ткани [14]. По мнению В.В. Логинова с соавт. [4 и других исследователей, именно во время быстрого сна создаются наиболее благоприятные условия для формирования и развития головного мозга в раннем онтогенезе, а у взрослых людей – для реализации репаративных процессов.

Одновременно с циклической организацией сна у новорожденного ребенка формируются механизмы ауторегуляции мозгового кровотока, направленные как на поддержание циркуляторного гомеостаза мозга, так и на адекватное его кровоснабжение в период усиления функциональной активности во время парадоксальной фазы сна. С развитием циклической организации сна тесно связано формирование у ребенка терморегуляции и центральных механизмов регуляции сердечного ритма и ритма дыхания [2].

При переходе от бодрствования ко сну параллельно с нарастанием медленноволновой активности на ЭЭГ церебральный энергетический обмен снижается. Во время 3 и 4 стадии медленноволнового сна уровень потребления глюкозы мозга уменьшается: в полушариях – на 31%, в таламусе и мозжечке – на 33%, в стволе мозга – на 25%. По данным потребления глюкозы REM-сон характеризуется активацией моста, таламуса, латерального гипоталамуса, амигдалы, передней цингулярной коры и островка при снижении активности префронтальной области [23].

Во время медленноволнового сна в коре больших полушарий преобладают тормозные процессы, снижается энергетический обмен и соответственно изменяется кислотно-щелочное равновесие крови в сосудах мозга в сторону ощелачивания.

По данным М.Н. Русаловой [5] при переходе от бодрствования ко сну ЭЭГ и когнитивные процессы изменяются следующим образом. В начале дремотного состояния на фоне увеличения амплитуды и регулярности альфа-ритма происходит увеличение спонтанно возникающих ассоциаций, возникают «наплывы» мыслей. Фокус гамма-активности определяется в передних отделах коры. В фазе «провала» мыслей отмечалось значительное уплощение ЭЭГ и миграция фокуса в гамма-диапазоне в затылочные отделы мозга.

Приведенные факты убеждают в том, что сон представляет собой особую форму активности, включающей в себя чередование механизмов гомеостаза и пойкилостаза. Несмотря на то, что изменения функциональных систем в NREM- и REM- фазы сна обычно имеют противоположные знаки, обе эти фазы направлены на восстановление энергетического потенциала организма, формирование механизмов саморегуляции, защиты и адаптации. Прагматическое значение представленного материала очевидно состоит в том, что он позволяет лучше оценивать индивидуальные особенности функциональных систем

человека и, следовательно, более адекватно подбирать методы коррекции сна при его нарушениях.

### Литература

1. Вейн, А. М. Вегетативные нарушения во время ночного сна / А. М. Вейн, М. С. Муртазаев // В кн.: Вегетативные расстройства (под ред. А. М. Вейна). М.: МИА, 2000. Гл. 18. С. 687–705.
2. Евсюкова, И. И. Клинические аспекты эволюционной сомнологии: тезисы докл. VI Всероссийской конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии» / И. И. Евсюкова. СПб.: ООО «Аграф», 2008. С. 35.
3. Ковальзон, В. М., Вейн, А. М. Мелатонин и сон // В кн.: Ф.И. Комаров и др. (ред.). Мелатонин в норме и патологии. М.: ИД Медпрактика-М, 2004. Гл. 12. С. 182–197.
4. Логинов, В. В. Парадоксальный сон и восстановительные функции мозговой ткани / В. В. Логинов, В. Б. Дорохов, В. М. Ковальзон // Нейронауки. 2007. № 2. С. 29–33.
5. Русалова, М. Н. Динамика ЭЭГ и когнитивных процессов при переходе от бодрствования ко сну: тезисы докл. VI Всероссийской конф. с международн. участием «Актуальные проблемы сомнологии» / М. Н. Русанова. СПб.: ООО «Аграф», 2008. С. 82.
6. Alam, M. N. Neuronal discharge of preoptic/anterior hypothalamic thermosensitive neurons: relation to NREM sleep / M. N. Alam, D. McGinty, R. Szmuziak // *Am. J. Physiol.* 1995. Vol. 269. R1240–R1249.
7. Alföldi, P. Brain and core temperatures and peripheral vasomotor during sleep and wakefulness at various ambient temperatures in rat / P. Alföldi [et al.] // *Pflugers Arch.* 1990. Vol. 417. P. 336–341.
8. Antonijevic, J. A. On the gender differences in sleep-endocrine regulation in normal humans / J. A. Antonijevic [et al.] // *Neuroendocrinol.* 1999. Vol. 70. P. 280–287.
9. Bach, V. The interaction between sleep and thermoregulation in adults and neonates / V. Bach, F. Telliez, J.-P. Libert // *Sleep Med. Rev.* 2002. № 6. P. 481–492.
10. Born, J. Sleep and immune functions / J. Born // In: M. Schedlovsky, U. Tewes (eds.). *Psychoneuroimmunology*. New York: Plenum Press, 1998. P. 417–442.
11. Born, J. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells / J. Born [et al.] // *J. Immunol.* 1997. Vol. 158. P. 4454–4464.
12. Braun, A. R. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle: An H<sub>2</sub>(15)O PET study / A. R. Braun [et al.] // *Brain.* 1997. Vol. 120. P. 1173–1197.
13. Cajochen, C. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep / C. Cajochen, K. Kräuchi, A. Wirst-Justice // *J. Neuroendocrinol.* 2003. Vol. 15. P. 432–437.
14. Chen, C. Lipid signaling: Sleep, synaptic plasticity, and neuroprotection / C. Chen, N. G. Bazan // *Prostaglandins & other Lipid mediators.* 2005. Vol. 77. P. 65–76.

15. Clanci, T. Loss of integrative control of peripheral circulation during desynchronized sleep / T. Clanci [et al.] // *Am. J. Physiol.* 1991. Vol. 261. R373–R377.

16. Conway, J. Involment of the baroreceptor reflexes in the changes of blood pressure with sleep and mental arousal / J. Conway [et al.] // *Hypertension.* 1983. № 5. P. 746–748.

17. Dickerson, L.W. Primary coronary vasodilatation associated with pauses in heart rhythm during sleep / L. W. Dickerson [et al.] // *Am. J. Physiol.* 1993 a. Vol. 264. R. 186–196.

18. Dickerson, L. W. Relationship between coronary hemodynamic changes and the plastic events of REM sleep / L. W. Dickerson [et al.] // *Sleep.* 1993 b. Vol. 16. P. 550–557.

19. Dzaja, A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects / A. Dzaja [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 286, № 6. E963–E967.

20. Fletcher, E. C. Sympathetic activity and blood pressure in the sleep apnea syndrome / E. C. Fletcher // *Respiration.* 1997. Vol. 64 (Suppl. 1). P. 22–28.

21. Follenius, M. REM sleep in humans begins during decreased secretory activity of the anterior pituitary / M. Follenius [et al.] // *Sleep.* 1988. № 11. P. 546–555.

22. Francini, C. Cardiovascular physiology: the peripheral circulation / C. Francini // In: Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. (eds.). *Principles and practice of sleep medicine.* 4 th ed. Philadelphia: Sandeers, 2005. Section 3, Ch. 16. P. 203–212.

23. Franck, G. Study of regional cerebral glucose metabolism in man while awake or asleep, by positron emission tomography / G. Franck [et al.] // *Rev. Electroencephalog. Neurophysiol. Clin.* 1987. Vol. 17, № 1. P. 71–77.

24. Glotzbach, S. F. Changes in the thermal characteristics of hypothalamic neurons during sleep and wakefulness / S. F. Glotzbach, H. C. Heller // *Brain Res.* 1984. Vol. 309. P. 17–26.

25. Haus, E. Biologic rhythms in the immune system / E. Haus, M. H. Smolensky // *Chronobiol. Int.* 1999. Vol. 16. P. 581–562.

26.

Hofman, M. A. Circadian oscillations of neuropeptide expression in the human biological clock / M. A. Hofman // *J. Comp. Physiol. A. Neuroethol. Sens. Neural Behav. Physiol.* 2003. Vol. 189. P. 823–831.

27.

Irwin, M. Effects of sleep and sleep loss on immunity and cytokines / M. Irwin // *Brain Behav. Immun.* 2002. Vol. 16. P. 503–512.

28. Krueger, J. M. Host defense / J. M. Krueger, J. A. Majde // In: M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement (eds). *Principles and practices of sleep medicine.* 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc., 2005. Part 1. Section 3. Ch. 21. P. 256–265.

29. Lissoni, P. Circadian secretions of IL-2, IL-12, IL-6 and IL-10 in relation to the light/dark rhythm of the pineal hormone melatonin in healthy humans / P. Lissoni [et al.] // *Nat. Immun.* 1998. Vol. 16. P. 1–5.
30. Mancia, G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep / G. Mancia // *N. Eng. J. Med.* 1993. Vol. 328. P. 347–349.
31. Maquet, P. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep / P. Maquet [et al.] // *Nat. Neurosci.* 2000. № 3. P. 831–836. Marks et al., 1987.
32. Marshall, L. Brain-immune interactions in sleep / In: *Neurobiology of immune system* / L. Marshall, J. Born // *Int. Rev. Neurobiol.* 2002. Vol. 52. P. 93–131.
33. Meadows, G. E. Hypercapnic cerebral vascular reactivity is decreased, in humans, during sleep compared with wakefulness / G. E. Meadows [et al.] // *J. Appl. Physiol.* 2003. Vol. 94. P. 2197–2202.
34. Miki, K. Relationship between renal sympathetic nerve activity and arterial pressure during REM-sleep / K. Miki, M. Kato, S. Kajii // *Am. J. Physiol.* 2003. Vol. 284. R467–R473.
35. Monti, A. Autonomic control of the cardiovascular system during sleep in normal subjects / A. Monti [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2002. V. 87, № 2. P. 174.
36. Noll, G. Skin sympathetic nerve activity and effector function during sleep in humans / G. Noll [et al.] // *Acta Physiol. Scand.* 1994. Vol. 151. P. 319–329.
37. Oosterhof, H. Behavioral states and Doppler velocimetry of the renal artery in the near term human fetus / H. Oosterhof, M. Lander, J.g. Aanoudse // *Early Hum. Dev.* 1993. Vol. 33. P. 183–189.
38. Orem, J. (ed.). *Physiology in sleep* // In: M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement (eds). *Principles and practices of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia, Saunders: Elsevier Inc., 2005. P. 185–317.
39. Orr, W. C. *Gastrointestinal physiology* // In: M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement (eds). *Principles and practices of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia, Saunders: Elsevier Inc., 2005. Part 1. Sect.3. Ch. 23. P. 283–292.
40. Parmeggiani, P. L. Temperature regulation during sleep: a study in homeostasis / P. L. Parmeggiani // In: J. Orem, C. D. Barnes (eds). *Physiology of sleep*. New York: Academic Press, 1980. P. 98–143.
41. Parmeggiani, P. L. Physiologic regulation in sleep // In: M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement (eds). *Principles and practices of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia, Saunders: Elsevier Inc., 2005. Part 1. Sect. 3. Ch. 14. P. 185–191.
42. Perras, B. Sleep associated endocrine and immune changes in the elderly / B. Perras, J. Born // *Advances in cell aging and gerontology*. 2005. Vol. 17. P. 113–154.
43. Petrovsky, N. The chronobiology of human cytokine production / N. Petrovsky, L. C. Harrison // *Int. Rev. Immunol.* 1998. Vol. 16. P. 633–649.
44. Porkka-Heiskanen, T. Adenosine and sleep / T. Porkka-Heiskanen [et al.] // *Sleep Med. Rev.* 2002. Vol. 6, № 4. P. 331–332.

45. Pruessner, M. Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening / M. Pruessner [et al.] // *Psychosom. Med.* 2003. Vol. 65. P. 92–99.
  46. Sei, H. Effect of ambient temperature on arterial pressure variability during sleep in the rat / H. Sei, Y. Morita // *J. Sleep Res.* 1996. № 5. P. 37–38.
  47. Sothorn, R. B. Biological rhythms and immune function / R.B. Sothorn, B. Roitmann-Johnson // In: R. Ader, D. L. Felten, N. Cohen (eds). *Psychoneuroimmunology*. London: Acad. Press, 2001. Vol. 1. P. 445–479.
  48. Späth-Schwalbe, E. Sleep disruption alters nocturnal ACTG and cortisol secretory patterns / E. Späth-Schwalbe [et al.] // *Biol. Psychiatry*. 1991. Vol. 29. P. 575–584.
  49. Späth-Schwalbe, E. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous system sleep functions in healthy men / E. Späth-Schwalbe [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 1573–1579.
  50. Späth-Schwalbe, E. Corticotropin-releasing hormone-induced adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep and wakefulness / E. Späth-Schwalbe [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 77. P. 1170–1173.
  51. Steiger, A. Sleep and endocrinology / A. Steiger // *J. Intern. Med.* 2003. Vol. 254. P. 13–22.
  52. Van Cauter, E. Endocrine physiology / E. Van Cauter // In: M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement (eds). *Principles and practices of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia, Saunders: Elsevier Inc., 2005. P. 266–283.
  53. Van Cauter, E. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationships between growth hormone and cortisol levels in healthy men / E. Van Cauter, R. Leproult, L. Plat // *JAMA*. 2000. Vol. 284. P. 861–868.
  54. Vardas, P. E. Spectral analysis of heart rate variability before and during episodes of nocturnal ischaemia in patients with extensive coronary artery disease / P. E. Vardas [et al.] // *Eur. Heart J.* 1996. Vol. 17. P. 388–393.
  55. Verrier, R. L. Sleep-related cardiac risk / R. L. Verrier, M. A. Mittleman // In: M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement (eds). *Principles and practices of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc., 2005. Part II. Section 13. Ch. 97. P. 1161–1170.
  56. Weikel, J. C. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans / J. C. Weikel [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 284. E407–E415.
  57. Yamashiro, H. Review: sleep in heart failure / H. Yamashiro, M. H. Kryger // *Sleep*. 1993. Vol. 16. P. 513–523.
  58. Yang, C. C. Relationship between electroencephalogram slow-wave magnitude and heart rate variability during sleep in humans / C. C. Yang [et al.] // *Neurosci. Lett.* 2002. Vol. 329. P. 213–216.
  59. Zoccoli, G. Shivering during sleep: Relationship between muscle blood flow and fiber type composition / G. Zoccoli [et al.] // *Experientia*. 1992. Vol. 48. P. 228–230.
- Zoccoli, G. The cerebral circulation during sleep: Regulation mechanisms and functional implications / G. Zoccoli [et al.] // *Sleep Med. Rev.* 2002. № 6. P. 443–