

УДК 616.8-009.836.14;612.826.2+612.823

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ДЕПРИВАЦИИ СНА

© 2024 г. В. Г. Никонорова<sup>1,\*</sup>, В. В. Криштоп<sup>2</sup>, С. В. Чепур<sup>1</sup>, И. В. Фатеев<sup>1</sup>, М. А. Юдин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия  
\*e-mail: gniiivm\_2@mil.ru

Поступила в редакцию 12.03.2024 г.

После доработки 07.04.2024 г.

Принята к публикации 07.04.2024 г.

Депривация сна широко распространена в современном обществе как следствие хронического стресса и специфики ряда гражданских и военных специальностей. Коррекция ее последствий должна учитывать фундаментальный принцип единства формы и функции, реализуемый клеточно-глиальными ансамблями анатомических образований головного мозга. В связи с этим была поставлена цель охарактеризовать микроскопические и ультрамикроскопические перестройки структур головного мозга, участвующих в регуляции цикла сон–бодрствование, при депривации сна. Изменения основных структур, обеспечивающих чередование сон–бодрствование, приобретают патологическую сущность только в условиях длительной депривации сна, связанной с угрозой жизни. Методы световой микроскопии недостаточно чувствительны для выявления сложившихся изменений, однако электронно-микроскопическое исследование позволяет выделить как специфические ультрамикроскопические перестройки, так и десинхронозы между количественными характеристиками органелл клеток нейроглиальных ансамблей, структур головного мозга, функционально объединенных в обеспечении цикла сон–бодрствование.

*Ключевые слова:* депривация сна, структуры головного мозга, нейромедиаторы, морфология нейронов

DOI: 10.31857/S0042132424050032 EDN: OGVJFD

### ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования свидетельствуют, что депривация сна приводит к грубым нарушениям нейрогуморальной регуляции, которые часто обуславливают алопецию, появление язв на коже, на слизистой желудка, а иногда и гибель животных в эксперименте. Субстрат подобных изменений локализован в ЦНС, и его связь с длительностью депривации и органическими изменениями головного мозга до настоящего времени до конца не раскрыта. Парадоксальным выводом стало то, что применение методов световой микроскопии не позволило однозначно констатировать или опровергнуть наличие клеточных изменений, например нейродегенеративных, в структурах головного мозга на фоне экспериментально воспроизводимых функциональных и биохимических пере-

строек. Так, у крыс, погибших при моделировании депривации сна продолжительностью от 8 ч до 14 суток, TUNEL-методом не выявлено статистически значимых различий в фрагментации структур ДНК с группой контроля ни в одной из долей головного мозга. Как у контрольных, так и у экспериментальных животных TUNEL-положительные ядра выявлены в виде групп множественных апоптотических клеточных тел или в виде изолированных, пикнотических ядер (Cirelli et al., 1999). В другом исследовании с лишением крыс сна в течение 96 ч также показано отсутствие некроза структур головного мозга и клеточного апоптоза (Hipólido et al., 2002). Напротив, окрашиванием amino-медью-серебром, позволяющим обнаружить ранние признаки клеточного повреждения глиоцитов, выявлена значительная гиперхромность клеток в супра-

оптическом ядре гипоталамуса крыс, бодрствовавших в течение 8–10 дней, по сравнению с животными контрольной группы (Eiland et al., 2002). В основе метода лежит осаждение ионного серебра вокруг химических восстанавливающих групп, обнажающихся в поврежденных с нарушенной третичной структурой элементов цитоскелета. Начало реактивного окрашивания, как правило, отмечают спустя несколько минут после клеточного повреждения и прослеживают несколько дней или недель. Окрашивание амино-медью-серебром, в отличие от TUNEL-метода, может выявлять более ранние дегенеративные изменения, которые в дальнейшем индуцируют апоптоз, что подтверждено при электронной микроскопии (Biswas et al., 2006). Особенность исследования (Bellesi, 2019) — сочетание анатомического и структурно-функционального подходов: ультрамикроскопическое исследование клеток в различных структурах мозга с учетом влияния физиологического цикла сон–бодрствование. Благодаря последним наблюдениям подтвержден факт апоптоза клеток головного мозга у крыс после 6–10-дневного лишения быстрого сна (Bellesi, 2019).

Противоречия в описаниях структурных изменений в условиях депривации сна определили цель настоящего обзора: оценка микроскопических и ультрамикроскопических перестроек структур головного мозга, участвующих в регуляции цикла сон–бодрствование, при депривации сна.

#### АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ЦИКЛА СОН–БОДРСТВОВАНИЕ

Ретикулярную формацию считают основной структурой, формирующей восходящую активирующую систему поддержания бодрствования. В ней выделяют несколько локусов, представленных перикарионами нейронов, получающих центростремительные импульсы. Впоследствии прослежена их связь с ядрами в других структурах головного мозга (Bellesi, 2019).

Общая закономерность организации нейронных сетей, участвующих в поддержании бодрствования, состоит в относительной немногочисленности тел нейронов: норадренергических (голубоватое пятно), серотонинергических (дорсальное и срединное ядра шва), орексинергических, гистаминергических (задний гипоталамус) и их аксонов, оканчивающихся в различных областях головного мозга.

#### *Голубоватое пятно*

Голубоватое пятно (Locus coeruleus, LC) содержит норадреналинергические нейроны (nA-n), аксоны которых проникают в вентролатеральное преоптическое ядро гипоталамуса. Также LC активирует нейроны коры через таламус, дополнительно иннервируя неспецифические (срединные и интраламинарные) и специфические его ядра (Krout et al., 2002). nA-n LC имеют сильно разветвленные аксоны, которые служат основным источником nA для неокортекса, гиппокампа, миндалевидного тела, таламуса, мозжечка и спинного мозга (Lindvall, Björklund, 1974), аксоны наиболее активны во время бодрствования. В nREM-фазу сна их активность падает, что дополнительно приводит к снижению мышечного тонуса. В REM-фазе сна nA-n участия не принимают.

Большинство нейронов LC — клетки преимущественно среднего размера веретенообразной или полярной формы с тремя или четырьмя длинными тонкими дендритами (Chan-Palay, Asan, 1989; Patt, Gerhard, 1993). Кроме того, в каудальной и вентролатеральной области LC, включая область subcoeruleus, представлены более мелкие веретенообразные пигментированные нейроны. Для нейронов LC специфичны округлые внутриядерные тельца Маринеско. Они полиморфны и нередко имеют сложную форму с уплощениями и вогнутостью, могут располагаться как рядом, так и на отдалении друг от друга (Коржевский и др., 2017). Увеличение в цитоплазме нейронов количества nA-гранул и их размера свидетельствует об активации этой структуры (Ганчева и др., 2019). При депривации быстрого сна у крыс на протяжении 144 ч показано снижение количества nA-n и возникновение в них нейродегенеративных изменений, вероятно, связанных с апоптозом, индуцированным оксидативным стрессом (Mesgar et al., 2017).

#### *Продолговатый мозг*

Продолговатый мозг, дорсальное и срединные ядра шва (Dorsal raphe nuclei), содержат серотонинергические нейроны (5-HT-n). Известны серотонинергические пути, ведущие от дорсального ядра шва продолговатого мозга как непосредственно к коре, так и дорзально к таламусу, которые отвечают за работу таламо-кортикальной нейронной сети и за передачу импульса к гипоталамусу и базальным ядрам переднего мозга для активации таламо-кортикальных и базало-кортикальных сетей (Krout et al., 2002). Однако действие серотонина на эти структуры зависит от типа расположения рецептора. Так, стимуляция пресинаптических

5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов увеличивает REM-фазу сна и снижает уровень бодрствования, а стимуляция постсинаптических 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов уменьшает REM-фазу сна и так же снижает уровень бодрствования (Neurotransmitters ..., 2001).

Перикарион 5-HT-н составляет от 15 до 60 мкм в диаметре в зависимости от гормонального статуса животного. У животных, лишенных надпочечников и как следствие имеющих низкий уровень циркулирующих глюкокортикоидов, нейроны в области шва уменьшены в размерах и приобретают истонченные отростки (Azmitia, 1999). Аксоны 5-HT-н имеют варикозные расширения, которые способны обеспечивать объемную передачу сигналов по типу синапсов *en passant*. Больше всего 5-HT-н выявлено в дорсальном ядре шва, в медиальном — их в 25 раз меньше, а в каудальном — еще меньше (Azmitia, Whitaker-Azmitia, 1997). Именно нейроны дорсального и срединного ядер шва проявляют максимальную активность во время бодрствования, в nREM-фазу сна их активность снижена, а в REM-фазу — не отмечена. Рядом с 5-HT-н локализованы глутаматергические нейроны, что может свидетельствовать о роли Glu-рецепторов в реализации цикла сон—бодрствование и запуске апоптоза нейронов при депривации сна, GABA-ергические и NO-ергические нейроны обычно расположены отдельно от 5-HT-н.

#### *Задний гипоталамус. Туберомамиллярное ядро*

Гистаминергические нейроны (His-n) туберомамиллярного ядра — это единственный нейрональный источник гистамина в головном мозге (Ковальзон, Стрыгин, 2013). Ранее предполагали, что это основные нейроны, обеспечивающие бодрствование. Наиболее мощные восходящие проекции His-n — в нейрогипофиз, в близлежащие дофаминсодержащие области вентральной покрышки среднего мозга и в компактную часть черной субстанции, а также в базальные области переднего мозга (крупноклеточные ядра безымянной субстанции, содержащие ацетилхолин (ACh) и GABA), в стриатум, в неокортекс, в гиппокамп, в миндалину и в таламические ядра средней линии, а нисходящие — в мозжечок, в продолговатый и спинной мозг. His-n туберомамиллярного ядра имеют проекции также в латеродорзальное и педункулопонтинное ядра мезопонтинной покрышки, выделяющие ACh и продуцирующие nA, и в дорзальные ядра шва, синтезирующие серотонин (Lin, 2000). Показано, что чередование периодов бодрствования и сна опосредовано циркадными транскрипционными факторами (Yu et al., 2014), при этом существенную роль отводят взаимосвязи между

гистаминергической и орексин/гипокретинергической системами мозга. Медиаторы этих двух систем действуют синергично, играя уникальную роль в поддержании бодрствования. Орексинсодержащие нейроны (Orx-n) локализованы в заднелатеральном гипоталамусе и перифорникальной области в непосредственной близости от His-n туберомамиллярного ядра. Оба ядра образуют зону частичного перекрытия, формируя функциональное единство. Орексин возбуждает His-n через одноименные рецепторы 2-го типа и активирует натрий-кальциевый ионный обмен. Однако His-n не влияют на возбудимость Orx-n (Passani et al., 2007), что позволяет стабилизировать состояние бодрствования, придавая ему большую инертность. Торможение His-n во сне опосредовано GABA-n вентролатеральной преоптической области (Nuutinen, Panula, 2010). His-n проявляет максимальную активность во время бодрствования, в nREM-фазу сна их активность снижена, а в REM-фазе сна они участия не принимают.

Ядра His-n крупные, расположены в центре перикарионов, неправильной формы: чаще веретеновидной, реже палочковидной, иногда подковообразной (Зиматкин и др., 2004). Помимо большого размера (25–35 мкм), туберомамиллярные нейроны обладают небольшим количеством толстых первичных дендритов с перекрывающимися ветвлениями и малым количеством аксодендритных синаптических контактов. Отростки His-n формируют диффузные варикозные расширения с синаптическими контактами лишь в редких случаях (Michelsen, Panula, 2002). Эта особенность и отсутствие высокоаффинного механизма транцитоза гистамина позволяют предположить его способности диффундировать и оказывать паракринное действие на нейрональное микроокружение — глиальные клетки, эндотелий и мезотелий сосудов (Blandina et al., 2012).

His-n туберомамиллярного ядра формируют плотную группу преимущественно магноцеллюлярных нейронов (около 2 тыс. у крысы). У человека His-n более многочисленны (около 64 000), и их перикарионы занимают большую часть гипоталамуса (Airaksinen et al., 1991), что необходимо учитывать при экстраполяции депривационных моделей на высший биологический объект.

Вторым источником гистамина в головном мозге служат тучные клетки, представленные у животных преимущественно в оболочках мозга, в дорсальном таламусе и срединном возвышении. Значение гистамина, вырабатываемого тучными клетками в мозге, до конца не изучено,

однако их вклад в общую продукцию медиатора незначителен (Panula, Nuutinen, 2013).

Показано, что высвобождение гистамина значительно возрастает при депривации сна (Zant et al., 2012). Лишение сна в течение 48 ч вызывает постепенное повышение концентрации гистамина в спинномозговой жидкости с 20–35 до 38–52 пг/мл начиная с 24 ч и приводит к увеличению экспрессии гистидиндекарбоксилазы в вестибулярной системе (Qian et al., 2019). Последнюю считают единственным ферментом биохимического пути синтеза гистамина через декарбоксилирование гистидина, что позволяет оценивать гистаминсинтезирующую активность нейронов (Гаврилов и др., 2019).

#### *Латеральный гипоталамус*

Латеральный (срединный) гипоталамус представлен многочисленными  $Ox-n$ , которые регулируют функцию  $His-n$  заднего гипоталамуса, инициируя работу центра REM-фазы сна.  $Ox-n$  формируют проекции и на  $nA-n LC$ , вызывая их деполяризацию (Ковальзон, Долгих, 2016).

Основную часть активирующих сигналов  $Ox-n$  гипоталамуса получают от глутаматергических волокон, образованных парабрахиальными ядрами моста, которые инициируют пробуждение и поддерживают бодрствование.  $Ox-n$  обеспечивают компенсацию ситуативно обусловленного снижения восходящих стимулирующих бодрствование импульсов в зависимости от конкретных условий среды (Гаврилов и др., 2019).

Форма  $Ox-n$  разнообразна: сферическая, эллипсоидная, треугольная (Chen et al., 1999), а их размеры варьируют от 15 до 40 мкм в диаметре (Перекрест и др., 2010). В цитоплазме  $Ox-n$  прослеживаются четко окрашенные гранулы орексина (Шайиндзе и др., 2008).

Большинство нейронов биполярные, меньшее количество — мультиполярные (Williams et al., 2022). Аксоны  $Ox-n$  формируют пресинаптические бутоны терминалей, плотность которых различна в зависимости от отдела мозга (Dell et al., 2015). Наибольшая плотность зарегистрирована в среднем мозге и мосту — в областях, соответствующих серотонинергическому комплексу дорсального шва, а также в перивентрикулярном сером веществе LC (Williams et al., 2022).

При депривации сна на модели прерывистого короткого сна (повторяющийся короткий сон 3 дня подряд с последующими 4 днями восстановительного сна в течение 4 недель) у мышей дикого фенотипа зафиксировано снижение коли-

чества  $Ox-n$  и  $nA-n LC$ . В выживших нейронах отмечено накопление гранул липофусцина (Zhu et al., 2016). Аналогичные выводы сделаны другими исследователями на модели депривации сна после 7 последовательных дней бодрствования мышей (Obukuro et al., 2013).

#### *МКГ-нейроны*

Нейроны, находящиеся в заднелатеральной области гипоталамуса, выделяют меланин-концентрирующий гормон (МКГ), который принимает активное участие в обеспечении REM-фазы сна. МКГ-н являются тормозными по отношению к  $Ox-n$ : МКГ-н очень слабо разряжаются в бодрствовании и в nREM-фазе сна, но весьма активны в REM-фазу сна (Ковальзон, Долгих, 2016). В головном мозге МКГ-н и  $Ox-n$  образуют взаимно перекрывающиеся проекции в кору больших полушарий, в гиппокамп, в миндалину, в прилежащее ядро перегородки с гистаминергическими нейронами в его задней части, в гипоталамус, в таламус, на холинергические клетки базальной области переднего мозга, на дофаминергические клетки вентральной области покрышки, на  $nA-n LC$  и на 5-HT-н ядер шва.

#### *Передний и центральный гипоталамус*

ГАВА-н вентролатерального ядра (ВЛЯ) распределены в две популяции: плотную центральную часть (цВЛЯ) и более диффузную периферическую (пВЛЯ) — с различными проекциями и функциями. цВЛЯ формирует проекции в гистаминергическую туберомамиллярную область заднего гипоталамуса. При условии постоянного не прерывающегося воздействия и сочетанного снижения тонуса  $Ox-n$  запускают и активность  $His-n$ , и REM-фазу сна. В течение этой фазы отмечают увеличение частоты нейрональной импульсации — в среднем на  $(40.5 \pm 7.6)\%$  выше исходного уровня, также частота их импульсации возрастает при острой депривации сна, спустя час после первых признаков засыпания, и коррелирует с ростом поведенческих индексов дефицита сна (Alam et al., 2014). пВЛЯ иннервируют в большей степени серотонинергические нейроны ядер шва и  $nA-n LC$ , в свою очередь они формируют тормозные проекции на ГАВА-н, расположенные в вентролатеральной части околосреднего серого вещества и латеральной части покрышки моста. Соответственно, активация нейронов пВЛЯ вызывает nREM-фазу сна. Существенное значение в реализации цикла сон—бодрствование имеют и другие ядра гипоталамуса, например супрахиазматическое ядро. Последнее получает сигналы освещенно-

сти не только от сетчатки, но и от эпифиза через рецепторы мелатонина, и от гонад через рецепторы половых гормонов посредством активации геномных (рецепторы эстрогена ER- $\alpha$  и ER- $\beta$ ) и быстрых негеномных механизмов (через мембраносвязанные ER- $\alpha$  и ER- $\beta$  и G-белок — сцепленные рецепторы эстрогена и лютеинизирующего гормона) (Булгакова, Романчук, 2020), а также через андрогеновые рецепторы (AR) (Дробленков и др., 2017). На их функциональную активность оказывают влияние серотонинергические проекции дорзальных ядер шва и холинергические проекции базальной области переднего мозга и ствола. Выходные же импульсы от супрахиазматических ядер подавляют синтез и выброс мелатонина эпифизом (Aton, Herzog, 2005). В ядрах гипоталамуса при острой депривации сна прослежены изменения, не выходящие за пределы функциональных перестроек. Так, в супраоптическом и паравентрикулярных ядрах переднего гипоталамуса отмечены снижение содержания вазопрессина и увеличение плотности антиапоптотического белка Bcl-2, при этом морфологических эквивалентов апоптоза клеток не выявлено (Оганесян и др., 2012).

#### *Базальный передний мозг*

Базальный передний мозг содержит крупноклеточные ядра безымянной субстанции (substantia innominata), содержащие Ach и ГАМК (GABA). Они получают восходящую иннервацию от холинергических нейронов (Ach-n) педункулопонтинного ядра покрышки моста. Здесь происходит переключение на Ach-n, несущие сигналы непосредственно к коре больших полушарий головного мозга. Также их иннервируют His-n туберомамиллярного ядра заднего гипоталамуса. Ach-n проявляют максимальную активность во время бодрствования и в меньшей степени — в REM-фазе сна, а в nREM-фазе сна активности не проявляют. Ach-n, кроме стимулирующих влияний на кору ядра переднего мозга, формируют нисходящие проекции на Otx-n, которые в значительной степени контактируют с аксонными терминалями глутаматергических нейронов (Glu-n) и GABA-n безымянной субстанции и магноцеллюлярной преоптической области при отсутствии иннервации Ach-n (Agostinelli et al., 2017).

Размер большинства GABA-n в переднем мозгу крысы не превышает 15 мкм в большом диаметре (Gritti et al., 1994). Вероятно, GABA-n меньшего диаметра могут действовать как локальные интернейроны или проекционные нейроны, аксоны которых формируют проекции в латеральном гипоталамусе. Меньшая по числен-

ности часть нейронов имеет средний диаметр длинных осей около 16.4 мкм, эта группа клеток аналогична по размеру Ach-n переднего мозга и формирует проекции в кору головного мозга (McKenna et al., 2013). Средний диаметр перикариона у базальных Ach-n переднего мозга крысы составляет около 18–43 мкм (Wu et al., 2014).

#### *Покрышка моста*

Покрышка моста содержит Ach-n, Glu-n и GABA-n. Восходящие к коре мозга проекции представлены отростками Ach-n педункулопонтинного ядра покрышки моста. Они расположены дорзально в интраламинарных ядрах средней линии таламуса и активируют таламо-кортикальную систему (Schiff, 2008), а также проходят вентрально к базальным ядрам переднего мозга, где переключают активирующие сигналы к коре. nA-n латеральной области покрышки (вентральная система) имеют большое число реципрокных связей с другими нейронами ствола, вовлеченными в регуляцию артериального давления и сердечного ритма, и, вероятно, модулируют активность вегетативной нервной системы в различных фазах сна и в состоянии бодрствования.

По данным электронной микроскопии, при использовании окрашивания амино-медью-серебром ключевым периодом при депривации REM-фазы сна на протяжении 10 дней считаются шестые сутки исследования, когда в ядрах покрышки моста и в LC количество нейронов с признаками проапоптоза возрастает в 2.7 и в 3 раза соответственно, по сравнению с четырехсуточной депривацией. Также в ядрах нейронов покрышки моста обнаружены многочисленные глубокие инвагинации кариолеммы, в обоих структурах выявлена узурация контуров и фрагментация ядер (Biswas et al., 2006).

Показано, что у крыс после циклических условий: 3 ч депривации сна и 1 ч возможности сна непрерывно в течение 5 дней — количество жизнеспособных дофаминергических нейронов в вентральной области претерпевает редукцию на 17%, nA-n в LC — на 26%. Одной из причин гибели нейронов служит стресс эндоплазматического ретикулума, так как депривация сна приводит к окислительному стрессу с нарушением структуры белков и клетки в целом (Пази и др., 2021).

#### *Таламус. Ретикулярное ядро*

Ретикулярное ядро ответственно за все кортико-таламические и таламо-кортикальные коммуникации. Клеточный состав ядра представлен в основном GABA-n (Lewis et al., 2015), находящимися под тормозным влиянием Ach-n

покрышки моста. Когда активность Ach-n падает, собственная GABA-активность нейронов ретикулярного ядра таламуса значительно возрастает, что приводит к выключению нейронов передних интраламинарных ядер таламуса, соединенных с ними внутриталамическими связями.

По данным литературы (Spreafico et al., 1991), у крысы существуют три морфологических типа клеток ретикулярного ядра. Небольшие веретенообразные нейроны F-типа отмечены в ростокаудальной и дорсовентральной плоскостях и прослежены в медиальной трети дорсовентральной части ядра. Клетки R-типа имеют круглую форму с мультиполярными дендритами и обнаружены преимущественно в ростральном полюсе ретикулярного ядра (Pinault, 2004). Крупные нейроны F-типа формируют химические и электрические синапсы в одинаковом количестве, тогда как отростки мелких нейронов F-типа образуют преимущественно химические синапсы (Deleuze, Huguenard, 2006).

#### *Таламус. Интраламинарные ядра и ядра средней линии*

Ядра средней линии и интраламинарные ядра таламуса анатомически и функционально связаны с лимбическим отделом переднего мозга и составляют большую часть таламуса. Группа интраламинарных ядер таламуса, среди которых самым крупным считают центральное срединное ядро, расположена внутри Y-образной внутренней медуллярной пластинки (Melchitzky, Lewis, 2017; Kaplan and Sadock's ..., 2017), сами ядра подразделяют на ростральные и каудальные (Бонь, 2019). Воссоединенное ядро вентрального срединного таламуса у крысы считают самым крупным из срединных ядер, охватывающим приблизительно передние две трети таламуса. По скорости и паттернам разряда идентифицировано пять различных классов нейронов, что указывает на широкий список функций, характерных для ядра. Наиболее распространены клетки, избирательно проявляющие электромагнитную активность при бодрствовании и в фазе быстрого сна (Viana et al., 2021). Из всех вышеперечисленных ядер ромбовидное обладает характерной формой и крупными темными клетками. Группа ростральных интраламинарных ядер состоит из центрального медиального, парацентрального и центрального латерального ядер (Vertes et al., 2022).

Glu-n этой области соединены связями с корой и получают восходящую импульсацию от нейронов ретикулярной формации через Ach-n даже в отсутствие активации моноаминергич-

еских (катехоламин-, серотонинергической) систем (Buzsáki et al., 1988). Прекращение импульсации со стороны Ach-n педункулопонтинного ядра покрышки моста (главного источника активации таламо-кортикальных нейронов), возникающее при переходе от бодрствования ко сну, приводит к гиперполяризации проекционных Glu-n таламуса под воздействием сильных тормозных импульсов из ретикулярного ядра. Это в свою очередь приводит к блокаде передачи зрительных и слуховых импульсов на кору, характерной для сна. Данные об активности нейронов таламуса при депривации сна представлены результатами нейровизуализации. Анализ работ за 1990–2013 гг., посвященных описанию выполнения разнообразных задач на внимание после полного лишения сна, по сравнению с бодрствованием в состоянии покоя, продемонстрировал значительно сниженную активацию в лобно-теменной сети островковой доли и правой парагиппокампальной коры при повышении активности нейрональных сетей в таламусе, что может быть компенсаторной реакцией в ответ на дисфункцию лобно-теменной сети внимания после потери сна (Ma et al., 2015). Это подтверждено наличием индивидуально-типологических особенностей: наибольшая активация таламуса при депривации сна характерна для индивидов, демонстрирующих большую устойчивость, и, наоборот, меньшая активность таламуса характерна для лиц более чувствительных к депривации сна (Chee, Tan, 2010).

#### *Кора головного мозга и гиппокамп*

В цикле сон–бодрствование структурные перестройки коры не значительны и включают в себя изменение доли аксошиповых синапсов с участием отростка астроцита во втором слое первичной моторной коры во время сна и рост их доли при бодрствовании или пробуждении (Cirelli, Tononi, 2020). Ниже представлены основные клеточные рецепторы структур головного мозга, обеспечивающие цикл сон–бодрствование (табл. 1).

Изменения при депривации сна в коре при световой микроскопии минимальны или отсутствуют. При окрашивании гематоксилином и эозином (Gilliland et al., 1984) в мозгу и контрольных, и длительно лишенных сна крыс продемонстрированы одинаковые гистологические anomalies: цитоплазматические вакуоли, сморщивание перикарионов нейронов и их повышенная эозинофилия. В исследованиях с импрегнацией по Гольджи для окрашивания структур цитоскелета нейронов дорсального гиппокампа после 5-часовой острой депривации сна, по

**Таблица 1.** Основные клеточные рецепторы структур головного мозга, обеспечивающие цикл сон–бодрствование

Клетка	Область	Рецептор	Действие
nA-n	Голубоватое пятно	non-NMDA-рецепторы OX <sub>1</sub> -рецептор	Активирующее
		ГАМК-рецепторы α <sub>2</sub> -адренорецепторы MCH <sub>1</sub> -рецепторы 5-HT <sub>1F</sub> -рецептор	Тормозящее
5-HT-n	Продолговатый мозг, дорсальное и срединное ядра шва	H <sub>1</sub> -, H <sub>2</sub> -рецепторы OX <sub>1</sub> -рецепторы	Активирующее
		MCH <sub>1</sub> -рецепторы ГАМК-рецепторы	Тормозящее
His-n	Задний гипоталамус	OX <sub>1</sub> -рецепторы	Активирующее
		ГАМК-рецепторы MCH <sub>1</sub> -рецепторы H <sub>3</sub> -рецепторы	Тормозящее
		Никотиновые холинорецепторы	Активирующее
Orx-n	Латеральный гипоталамус	α <sub>2</sub> -адренорецепторы 5-HT <sub>1A</sub> -рецепторы ГАМК-рецепторы MCH <sub>1</sub> -рецепторы	Тормозящее
		OX <sub>1</sub> -рецепторы	Тормозящее
MKG-n	Латеральный гипоталамус	OX <sub>1</sub> -рецепторы	Тормозящее
GABA-n	Центр ВЛЯ гипоталамуса	NMDA-рецепторы	Активирующее
GABA-n	Периферия ВЛЯ гипоталамуса	A <sub>2A</sub> -аденозиновые рецепторы NMDA-рецепторы	Активирующее
GABA-n	Базальный передний мозг	H <sub>1</sub> -рецепторы α <sub>2</sub> -адренорецепторы	Активирующее Тормозящее
		Мускариновые холинорецепторы	Тормозящее
ACh-n	Базальный передний мозг	β-адренорецепторы H <sub>1</sub> -рецепторы Никотиновые холинорецепторы	Активирующее
		A <sub>1</sub> -аденозиновые рецепторы	Тормозящее
ACh-n	Покрышка моста	Никотиновые холинорецепторы OX <sub>1</sub> -рецепторы	Активирующее
		ГАМК-рецепторы MCH <sub>1</sub> -рецепторы	Тормозящее

Таблица 1 (окончание)

Клетка	Область	Рецептор	Действие
Glu-n	Интраламнарные ядра таламуса	Никотиновые холинорецепторы H <sub>1</sub> -рецептор	Активирующее
Glu-n	Кора больших полушарий	H <sub>1</sub> -рецептор H <sub>2</sub> -рецептор 5-HT <sub>2</sub> -рецептор	Активирующее
		5-HT <sub>1</sub> -рецептор H <sub>3</sub> -рецептор Мускариновые холинорецепторы	Тормозящее

сравнению с периодом сна, выявлено уменьшение плотности и размеров дендритных шипиков в CA1-области гиппокампа и зубчатой извилине (Acosta-Peña et al., 2015; Havekes et al., 2016; Wong et al., 2019). Использование флуоресцентных меток для маркировки нейронов области CA1 гиппокампа выявляет более многочисленные и крупные шипики после депривации сна (Ikeda et al., 2015; Gisabella et al., 2020). Отмеченные факты позволяют предположить, что снижение плотности шипиков после депривации сна специфично для популяции нейронов, окрашивающихся по методу Гольджи, в отличие от применения других методов визуализации (Vertes et al., 2022). Это не соотносится с результатами других исследований. Показано, что 24-часовая депривация сна приводит к увеличению плотности шипиков в префронтальной коре 22-месячных крыс, но не у 3-месячных крыс, а также к снижению плотности дендритных шипиков в CA1-области гиппокампа у 3-месячных крыс, но не 22-месячных крыс (Acosta-Peña et al., 2015).

Клеточные реакции в структурах головного мозга, принимающих участие в обеспечении цикла сон–бодрствование, при депривации сна систематизированы в табл. 2.

Для объяснения столь существенных различий необходима ультраструктурная характеристика изменений, связанных с депривацией сна.

### УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОК НЕЙРОГЛИАЛЬНОГО АНСАМБЛЯ ПРИ ДЕПРИВАЦИИ СНА

#### *Общая характеристика ультраструктуры нейронов*

Выполнены основные ультраструктурные исследования нейронов при депривации сна (Абу-

шов, 2015). Прослежены ряд закономерностей, однако при сравнении разных моделей депривации сна и точной оценки функционального состояния структур возникли противоречия. Они могут быть решены построением прогностической модели из большого массива цифровых данных по типу технологий big data (Абушов, 2011).

В условиях тотальной депривации сна ультраструктурная пластичность нейронов поля CA1 гиппокампа крыс опосредована в основном двумя качественными процессами: гиперплазией и гипертрофией внутриклеточных органелл преимущественно в ранние сроки депривации сна и деструкцией уже существующих органоидов — в более поздние. При 12-часовой депривации крыс большинство нейронов сохраняют интактную ультраструктуру, и только в некоторых из них обнаружены увеличение хроматина в кариоплазме, инвагинация кариолеммы, гиперплазия цистерн гранулярной эндоплазматической сети, рибосом, полисом, митохондрий, аппарата Гольджи, лизосом. При 24-часовой продолжительности исследования у животных отмечен прирост количества нейронов с вышеописанными репаративными изменениями, при этом в некоторых нейронах наблюдаются уменьшение количества цитоплазматических органелл, хроматолиз и вакуолизация цитоплазмы. 36-часовая тотальная депривация сна приводит к частичному угасанию репаративных и к развернутой картине дистрофических процессов (Абушов, 2015). Депривация сна на протяжении 48 ч коррелирует с ростом доли двумембранных аутофагосом в нейронах гиппокампа. Вместе с тем признаков слияния аутофагосом и лизосом не отмечено (Parhizkar et al., 2023).

При 36-часовой депривации парадоксально-го сна выявлены качественные ультрамикроско-

**Таблица 2.** Клеточные реакции в структурах головного мозга, принимающих участие в обеспечении цикла сон–бодрствование, при депривации сна

Клетка	Область	Функция	Изменения при депривации сна	Срок депривации	Источник
nA-n	Голубоватое пятно	Активируют кору во время бодрствования через таламус	Нейро-дегенерация, снижение количества нейронов	144 ч	Krout et al., 2002; Mesgar et al., 2017
nA-n	Покрышка моста	Регулируют активность вегетативной нервной системы во сне и при бодрствовании	Апоптоз нейронов	4–6 сут	Biswas et al., 2006
5-НТ-n	Продолговатый мозг, дорсальное и срединное ядра шва	Активируют кору во время бодрствования или продлевают nREM-фазу сна	Не происходит нормального снижения уровня 5-НТ, что нарушает консолидацию памяти	24 ч	Neurotransmitters ..., 2001; Eydipour et al., 2020
His-n	Задний гипоталамус	Играют ведущую роль в поддержании бодрствования	Рост активности и секреции гистамина	48 ч	Qian et al., 2019
Ogx-n	Латеральный гипоталамус	Стабилизируют бодрствование	Снижение количества нейронов. Накопление липофуцина	7 дней	Zhu et al., 2016
МКГ-n	Латеральный гипоталамус	Запускают REM-фазу сна, тормозя Oxg-n	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	Ковальзон, Долгих, 2016
GABA-n	Центр ВЛЯ гипоталамуса	Запускают REM-фазу сна	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	Alam et al., 2014
GABA-n	Периферия ВЛЯ гипоталамуса	Запускают nREM-фазу сна	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	Ковальзон, Долгих, 2016
GABA-n	Базальный передний мозг	Тормозят Oxg-n, инициируя сон	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	Agostinelli et al., 2017 Ковальзон, Долгих, 2016
GABA-n	Таламус. Ретикулярное ядро	Тормозят нейроны интралиминарных ядер таламуса, запуская сон	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	Lewis et al., 2015
Ach-n	Базальный передний мозг	Поддерживают бодрствование под влиянием His-n. Тормозят GABA-n ретикулярного ядра таламуса	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	Александрова и др., 2014

Таблица 2 (окончание)

Клетка	Область	Функция	Изменения при депривации сна	Срок депривации	Источник
L-dopa-n	Покрышка моста	Активируют кору во время бодрствования	Гибель нейронов от окислительного стресса	2 недели хронического недосыпания	Пази и др., 2021
Glu-n	Интраламинарные ядра таламуса	Обеспечивают стабильное состояние бодрствования	Электромагнитная активность растёт	От нескольких часов	Ma et al., 2015
Glu-n	Гиппокамп	Формируют и консолидируют память и эмоции + принимают решения	Уменьшение плотности и размеров дендритных шипиков	5 ч	Wong et al., 2019
Glu-n	Кора больших полушарий	Данные отсутствуют	Гиперплазия органелл Рост аутофагии. Снижение плотности цистерн ЭПС. МТХ приобретают форму песочных часов	12 ч 36 ч	Абушов, 2011 Abushov et al., 1992
Астроциты	Лобная кора	Захватывают внеклеточный глутамат	Рост астроцитарного фагоцитоза в синапсах	6–8 ч	Spano et al., 2019
ОДГЦ	Лобная кора	Увеличивают скорость проведения импульса	Снижение толщины миелина на 8%	5 дней	Bellesi et al., 2015
Клетки микроглии	Гиппокамп	Выполняют иммунную функцию	Активируются	48 ч	Wadhwa et al., 2018
Клетки ГЭБ	Гиппокамп	Обеспечивают трофику нейронов	Активация перичитов и рост проницаемости ГЭБ	10 сут депривации REM-фазы сна	Hurtado-Alvarado et al., 2017

Примечание: ЭПС — эндоплазматическая сеть; МТХ — митохондрии; ОДГЦ — олигодендроциты; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

пические перестройки различных сомногенных образований головного мозга (III–V слои передней лимбической коры, область CA1 дорсального гиппокампа, ретикулярная формация варолиевого моста, дорсального ядра шва и голубого пятна), однако отсутствие количественной оценки ультраструктурных показателей не позволяет установить особенности специфических изменений, по сравнению с тотальной депривацией сна. Для обоих вариантов депривации выявлена общность структурных перестроек: увеличение количества хроматинового вещества в кариоплазме, числа и глубины ин-

вагинаций кариолеммы до 5–6. В цитоплазме нейронов наблюдается увеличение количества органелл: митохондрий, канальцев гранулярной эндоплазматической сети, аппарата Гольджи, рибосом, полисом, лизосом. Такие изменения в перикарионах нейронов могут быть следствием репаративных процессов. Показано, что при 36-часовой депривации REM-фазы сна репаративные изменения происходят в нейронах среднего размера, но иногда их выявляют и в крупных нервных клетках. Увеличение депривации до 48 ч приводит к росту количества этих изменений. В телах некоторых нейронов отме-

чену уменьшение цитоплазматических органелл вблизи цитолеммы, очаговый хроматолиз, в отдельных нейронах — вакуолизация. Количество дистрофически измененных нейронов мало, и они представлены преимущественно клетками среднего диаметра, в то время как репаративные изменения происходят в нейронах среднего и большого диаметра. Более того, нейроны с дистрофическими изменениями встречены только в структурах LC и дорсального гиппокампа. При 60 ч депривации парадоксального сна количество нейронов с репаративными изменениями существенно снижено, а дистрофические нарушения охватывают наибольшее количество нервных клеток всех вышеперечисленных структур. Пирамидные нейроны среднего размера наиболее подвержены дистрофическим изменениям.

Отметим тот факт, что дистрофические процессы в нейронах происходят на 48-й ч депривации сна, а нарушения в поведении животных фиксируются по прошествии 60 ч депривации (Абушов, 2011). Деструктивные изменения чаще наблюдаются в ретикулярной формации моста, тогда как адаптивные изменения более выражены в нейронах гиппокампа (Abushov et al., 1992). Качественная характеристика нейронов коры при депривации сна — появление больших митохондрий, приобретающих форму песочных часов, без признаков структурных повреждений.

Так, учет 11 морфометрических параметров нейрона: доли цитоплазмы, занятой митохондриями, размера и плотности первичных и вторичных лизосом, эндосом, гранул липофусцина и др. — в прогностической модели на основе бинарного логистического регрессионного анализа позволяет в 80% случаев идентифицировать функциональное состояние кортикального пирамидного нейрона — при REM-сне, при nREM-сне или при бодрствовании (Luyster et al., 2012).

В другом исследовании после 72 ч депривации парадоксального сна электронная криотомография с реконструкцией трехмерной структуры митохондрий головного мозга позволила сократить количество основных критериев до 6 морфометрических параметров: объема митохондриального матрикса, заключенного между ее кристами, площади поверхности крист на единицу объема митохондрий, количества крист и др. Преимущество такого подхода — возможность верификации снижения дыхательной активности митохондрий нейронов сенсомоторной коры и гиппокампа (Lu et al., 2021). При хроническом ограничении сна у мышей выявлена митохондриальная дисфункция нейронов лобной коры, связанная с накоплением  $\beta$ -амилоида (A $\beta$ ) (Zhao et al., 2016).

В модели хронической депривации сна в течение 14 дней у самцов крыс Sprague-Dawley методом световой микроскопии выявлены минимальные изменения. При окрашивании по методу Ниссля областей CA3 и DG продемонстрировано значительное снижение количества телец тигроида, однако цитоархитектура большинства пирамидных клеток сохранена. Электронная микроскопия этих же областей выявляет повреждение нейронов гиппокампа с конденсацией гетерохроматина ядра, узурацию ядерных мембран, набухание и вакуолизацию митохондрий, а также частичную вакуолизацию цистерн комплекса Гольджи (Xie et al., 2021).

В исследовании нейронов лобной коры спящих мышей (127 нейронов) и животных после 6-часовой депривации сна (132 нейрона) установлено увеличение контактов между эндоплазматическим ретикуломом и митохондриями с образованием кластеров из митохондрий, эндотелиальная эндоплазматическая сеть приобретает большую компактность (Trošt Vobić et al., 2016).

#### *Синаптические окончания нейронов*

На примере второго слоя первичной сенсорной коры мышей и области CA1 гиппокампа (Spano et al., 2019) с помощью серийной электронной микроскопии подтверждена корреляция между большими размерами синапсов и площадью постсинаптического уплотнения. Так, размер синапсов после 6–8 ч сна на 18% ниже, по сравнению с 6–8 ч бодрствования, независимо от того, происходило ли пробуждение днем или ночью. Их относительное количество возрастает после длительного бодрствования и регрессирует после сна (Spano et al., 2019). Для выявления вышеуказанных закономерностей только в гиппокампе исследовано 7000 синапсов.

#### *Астроциты*

Большинство возбуждающих синапсов в лобной коре ограничено периферическими астроцитарными отростками, которые во время длительного бодрствования набухают и сужают синаптическую щель, повышая концентрацию нейромедиаторов при увеличении потребности в глутамате и выведении ионов калия. Эти наблюдения подтверждены повышением на 1.4% частоты экспрессии астроцитарных генов, по сравнению с показателями у животных без депривации. Также показано, что как острая (6–8 ч), так и хроническая (5 сут) депривация сна приводит к значительному росту астроцитарного фагоцитоза, в основном пресинаптических компо-

нентов крупных синапсов. Вместе с тем острая депривация сна, в отличие от хронической, не вызывает роста микроглиального фагоцитоза (Spano et al., 2019).

#### *Олигодендроглиозиты*

Олигодендроциты в ЦНС считают ключевыми клетками, ответственными за выработку миелина. Анализ более 17 000 миелинизированных аксонов мозолистого тела и латеральной части обонятельного тракта спящих и лишенных сна мышей показывает, что 5-дневная депривация приводит к снижению толщины миелина на 8%. Эти ультраструктурные изменения не связаны с признаками демиелинизации или аксональной дегенерации (Bellesi et al., 2015). Небольшие изменения толщины миелина могут повлиять на скорость проведения импульса вдоль аксона и, следовательно, на качество обработки информации в мозге (Fields, 2008), что может способствовать когнитивному дефициту, вызванному недостатком сна.

#### *Микроглия*

В гиппокампе при депривации сна в течение 48 ч показано увеличение количества активированных микроглиальных клеток и уменьшение количества микроглиальных клеток в стадии покоя (Wadhwa et al., 2018).

#### *Эндотелиоциты и перициты гематоэнцефалического барьера*

Известно, что гематоэнцефалический барьер чувствителен к депривации REM-фазы сна. Так, после 10-дневной депривации REM-сна в качестве одного из основных компонентов выявлено увеличение частоты образования кавеол эндотелиальных клеток головного мозга (Gómez-González et al., 2013). Межэндотелиальные контакты сглажены, при этом количество плотных соединений падает. Эти изменения коррелируют с экспрессией клаудинов, способствуя транспорту жидкости и формированию периваскулярных отеков, а также отслойке перицитов от стенки гемокapилляра, что подтверждено результатами сканирующей электронной микроскопии (Hurtado-Alvarado et al., 2017). Однако апоптоза перицитов, несмотря на отслоение, не наблюдается, скорее, клетки при такой трансформации приобретают активированное состояние. Рост проницаемости гематоэнцефалического барьера подтвержден тестом *in vivo* с индикаторами проницаемости синим Эванса и натрий-флуоресцеином. Авторы предполагают, что во время депривации сна перицит меняет

свой фенотип и приобретает протеолитические функции, ответственные за рост проницаемости гематоэнцефалического барьера (Hurtado-Alvarado et al., 2017).

Также показано, что корковое интерстициальное пространство расширено на 60% как во время естественного сна, так и при анестезии, что свидетельствует о том, что именно состояние сна—бодрствования, а не циркадный ритм определяет эффективность лимфатического клиренса (Xie et al., 2013).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изменения нейроглиального ансамбля основных структур, обеспечивающих чередование этапов цикла сон—бодрствование, имеют патологическую сущность только в условиях длительной депривации сна, связанной с угрозой жизни животного. Тем не менее изменения охватывают все элементы нейроглиальных ансамблей. Методы световой микроскопии недостаточно чувствительны к сложившимся изменениям. Обобщая представленные результаты, необходимо отметить, что для эффективной оценки перестроек при депривации сна необходимо: во-первых, включать ультраструктурный электронно-микроскопический анализ, который может быть значимым инструментом для исследования механизмов депривации сна; во-вторых, учитывать принцип системности, обусловленный физиологическими связями структур, обеспечивающими цикл сон—бодрствование; в-третьих, использовать количественный анализ с применением математических и статистических методов численного прогнозирования и моделирования структурно-функционального состояния клеток нейроглиальных ансамблей на основе крупных выборок первичных данных.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование не имело спонсорской поддержки. Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Анализ работ выполнен для изучения и систематизации материалов актуальных научных публикаций по данной тематике. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абушов Б.М.* Влияние депривации парадоксального сна на ультраструктуру нейронов головного мозга и поведенческие реакции крыс // *Анналы клин. эксп. неврол.* 2011. Т. 5 (2). С. 29–32.
- Абушов Б.М.* Структурная пластичность нейронов поля СА1 гиппокампа крыс при 96-часовой тотальной депривации сна и после ее отмены // *НАУ. Биол. науки.* 2015. № 5 (10). С. 110–113.
- Александрова Е.В., Зайцев О.С., Потапов А.А.* Нейромедиаторные основы сознания и бессознательных состояний // *Вопр. нейрохир.* 2014. Т. 78 (1). С. 26–32.
- Бонь Е.И.* Структурно-функциональная организация таламуса крысы // *Оренбург. мед. вестн.* 2019. Т. 7 (3). С. 34–39.
- Булгакова С.В., Романчук Н.П.* Половые гормоны и когнитивные функции: современные данные // *Бюл. науки практ.* 2020. Т. 6 (3). С. 69–95.
- Гаврилов Ю.В., Деревцова К.З., Корнева Е.А.* Морфофункциональные изменения нейронов гипоталамуса, участвующих в регуляции цикла сон–бодрствование, после черепно-мозговой травмы в эксперименте // *Мед. акад. журн.* 2019. Т. 19 (3). С. 47–56.
- Ганчева О.В., Данукало М.В., Мельникова О.В.* Морфоденситометричні характеристики ядер нейронів блакитної плями стовбура мозку щурів при експериментальній артеріальній гіпертензії // *Патологія.* 2019. Т. 16 (1). С. 4–8.
- Дробленков А.В., Мониц М.В., Бобков П.С., Асауленко З.П.* Количество и локализация рецепторов к андрогенам как маркер морфофункционального статуса нейронов аркуатного ядра гипоталамуса // *Вестн. Новгород. ГУ.* 2017. Т. 3 (101). С. 128–134.
- Зиматкин С.М., Кузнецова В.Б., Кравчук Р.И.* Электронно-микроскопическое исследование нейронов гистаминергического ядра E2 гипоталамуса крысы // *Журн. ГГМУ.* 2004. Т. 1 (5). С. 48–51.
- Ковальзон В.М., Долгих В.В.* Регуляция цикла бодрствование–сон // *Неврол. журн.* 2016. Т. 21 (6). С. 316–322.
- Ковальзон В.М., Стрыгин К.Н.* Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии // *Эффект. фармакотер. Неврол. психиатр.* 2013. Т. 12. С. 8–14.
- Коржевский Д.Э., Гусельникова В.В., Кирик О.В. и др.* Пространственная организация внутриядерных структур дофаминергических нейронов мозга человека // *Acta Naturae.* 2017. Т. 9 (3). С. 85–92.
- Оганесян Г.А., Романова И.В., Михрина А.Л. и др.* Взаимодействие дофаминергической и вазопрессинергической систем при депривации сна у крыс // *Рос. физиол. журн.* 2012. Т. 98 (11). С. 1307–1313.
- Пази М.Б., Матвеевнина Д.Н., Белан Д.В.* Деструктивные изменения в структурах головного мозга в модели хронического недосыпания у крыс // *Фундаментальная наука и клиническая медицина / Мат. XXIV междунар. мед. биол. конф. молод. исслед. “Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье” (СПб., 24 апреля 2021 г.). СПб.: Сциентиа, 2021. С. 567–568.*
- Перекрест С.В., Новикова Н.С., Корнева Е.А.* Система орексин-содержащих нейронов гипоталамуса и их участие в механизмах реализации реакций мозга на антигенный стимул // *Вестн. СПбГУ. Медицина.* 2010. Т. 3. С. 173–187.
- Шаинидзе К.З., Новикова Н.С., Корнева Е.А.* Иммунореактивность орексин-содержащих нейронов гипоталамуса при ограничении подвижности у крыс // *Вестн. СПбГУ. Медицина.* 2008. Т. 3. С. 145–153.
- Abushov B.M., Bogolepov N.N., Melikov E.M.* Neuronal ultrastructural reorganization in some brain formations during paradoxical sleep deprivation // *Bull. Exp. Biol. Med.* 1992. V. 114 (5). P. 1702–1705.
- Acosta-Peña E., Camacho-Abrego I., Melgarejo-Gutiérrez M. et al.* Sleep deprivation induces differential morphological changes in the hippocampus and prefrontal cortex in young and old rats // *Synapse.* 2015. V. 69. P. 15–25.
- Agostinelli L.J., Ferrari L.L., Mahoney C.E. et al.* Descending projections from the basal forebrain to the orexin neurons in mice // *J. Comp. Neurol.* 2017. V. 525 (7). P. 1668–1684.
- Airaksinen M.S., Paetau A., Paljärvi L. et al.* Histamine neurons in human hypothalamus: anatomy in normal and Alzheimer diseased brains // *Neuroscience.* 1991. T. 44. P. 465–481.
- Alam M.A., Kumar S., McGinty D. et al.* Neuronal activity in the preoptic hypothalamus during sleep deprivation and recovery sleep // *J. Neurophysiol.* 2014. V. 111 (2). P. 287–299.
- Aton S.J., Herzog E.D.* Come together, right now: synchronization of rhythms in a mammalian circadian clock // *Neuron.* 2005. V. 48. P. 531–534.
- Azmitia E.C.* Serotonin neurons, neuroplasticity, and homeostasis of neural tissue // *Neuropsychopharmacology.* 1999. V. 21. P. 33S–45S.
- Azmitia E.C., Whitaker-Azmitia P.M.* Development and adult plasticity serotonergic neurons and their target cells // *Serotonergic neurons and 5-HT receptors in the CNS / Eds H.G. Baumgarten, M. Göthert. Heidelberg: Springer, 1997. P. 1–39.*
- Belleli M.* The effects of sleep loss on brain functioning // *Handbook of sleep research. L.: Acad. Press, 2019. P. 545–556.*
- Belleli M., De Vivo L., Tononi G., Cirelli C.* Effects of sleep and wake on astrocytes: clues from molecular and ultrastructural studies // *BMC Biol.* 2015. V. 13. P. 66.

- Biswas S., Mishra P., Mallick B.N.* Increased apoptosis in rat brain after rapid eye movement sleep loss // *Neuroscience*. 2006. V. 142 (2). P. 315–331.
- Blandina P., Munari L., Provensi G., Passani M.B.* Histamine neurons in the tuberomammillary nucleus: a whole center or distinct subpopulations? // *Front. Syst. Neurosci.* 2012. V. 6. P. 33.
- Buzsáki G., Bickford R.G., Armstrong D.M. et al.* Electric activity in the neocortex of freely moving young and aged rats // *Neuroscience*. 1988. V. 26 (3). P. 735–744.
- Chan-Palay V., Asan E.* Quantitation of catecholamine neurons in the locus coeruleus in human brains of normal young and older adults and in depression // *J. Comp. Neurol.* 1989. V. 287. P. 357–372.
- Chee M.W., Tan J.C.* Lapsing when sleep deprived: neural activation characteristics of resistant and vulnerable individuals // *Neuroimage*. 2010. V. 51 (2). P. 835–843.
- Chen C.T., Dun S.L., Kwok E.H. et al.* Orexin A-like immunoreactivity in the rat brain // *Neurosci. Lett.* 1999. V. 260. P. 161–164.
- Cirelli C., Shaw P.J., Rechtschaffen A., Tononi G.* No evidence of brain cell degeneration after long-term sleep deprivation in rats // *Brain Res.* 1999. V. 840. P. 184–193.
- Cirelli C., Tononi G.* Effects of sleep and waking on the synaptic ultrastructure // *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2020. V. 375. P. 20190235.
- Deleuze C., Huguenard J.R.* Distinct electrical and chemical connectivity maps in the thalamic reticular nucleus: potential roles in synchronization and sensation // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 8633–8645.
- Dell L.A., Spocter M.A., Patzke N. et al.* Orexinergic bouton density is lower in the cerebral cortex of cetaceans compared to artiodactyls // *J. Chem. Neuroanat.* 2015. V. 68. P. 61–76.
- Eiland M.M., Ramanathan L., Gulyani S. et al.* Increases in amino-cupric-silver staining of the supraoptic nucleus after sleep deprivation // *Brain Res.* 2002. V. 945. P. 1–8.
- Eyidipour Z., Nasehi M., Vaseghi S. et al.* The role of 5-HT<sub>4</sub> serotonin receptors in the CA1 hippocampal region on memory acquisition impairment induced by total (TSD) and REM sleep deprivation (RSD) // *Physiol. Behav.* 2020. V. 215. P. 112788.
- Fields R.D.* White matter in learning, cognition and psychiatric disorders // *Trends Neurosci.* 2008. V. 31 (7). P. 361–370.
- Gilliland M., Wold L., Wollman R. et al.* Pathology in sleep deprived rats is not reflected in histologic abnormalities // *Sleep*. 1984. V. 13. P. 190.
- Gisabella B., Scammell T., Bandaru S.S., Saper C.B.* Regulation of hippocampal dendritic spines following sleep deprivation // *J. Comp. Neurol.* 2020. V. 528. P. 380–388.
- Gómez-González B., Hurtado-Alvarado G., Esqueda-León E. et al.* REM sleep loss and recovery regulates blood-brain barrier function // *Curr. Neurovasc. Res.* 2013. V. 10. (3). P. 197–207.
- Gritti I., Mainville L., Jones B.E.* Projections of GABAergic and cholinergic basal forebrain and GABAergic preoptic-anterior hypothalamic neurons to the posterior lateral hypothalamus of the rat // *J. Comp. Neurol.* 1994. V. 339. P. 251–268.
- Havekes R., Park A.J., Tudor J.C. et al.* Sleep deprivation causes memory deficits by negatively impacting neuronal connectivity in hippocampal area CA1 // *eLife*. 2016. V. 5. P. 207–278.
- Hipólido D.C., D’Almeida V., Raymond R. et al.* Sleep deprivation does not affect indices of necrosis or apoptosis in rat brain // *Int. J. Neurosci.* 2002. V. 112 (2). P. 155–166.
- Hurtado-Alvarado G., Velázquez-Moctezuma J., Gómez-González B.* Chronic sleep restriction disrupts interendothelial junctions in the hippocampus and increases blood-brain barrier permeability // *J. Microsc.* 2017. V. 268. P. 28–38.
- Ikeda M., Hojo Y., Komatsuzaki Y. et al.* Hippocampal spine changes across the sleep-wake cycle: corticosterone and kinases // *J. Endocrinol.* 2015. V. 226. P. M13–M27.
- Kaplan and Sadock’s comprehensive textbook of psychiatry / Eds B.J. Sadock, V.A. Sadock, P. Ruiz. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017. 4621 p.
- Krout K.E., Belzer R.E., Loewy A.D.* Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat // *J. Comp. Neurol.* 2002. V. 448 (1). P. 53–101.
- Lewis L.D., Voigts J., Flores F.J. et al.* Thalamic reticular nucleus induces fast and local modulation of arousal state // *eLife*. 2015. V. 4. P. e08760.
- Lin J.S.* Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons // *Sleep Med. Rev.* 2000. V. 4 (5). P. 471–503.
- Lindvall O., Björklund A.* The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method // *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 1974. V. 412. P. 1–48.
- Lu Z., Hu Y., Wang Y. et al.* Topological reorganizations of mitochondria isolated from rat brain after 72 hours of paradoxical sleep deprivation, revealed by electron cryo-tomography // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2021. V. 321 (1). P. C17–C25.
- Luyster F.S., Strollo P.J.Jr., Zee P.C. et al.* Sleep: a health imperative // *Sleep*. 2012. V. 35 (6). P. 727–734.
- Ma N., Dinges D.F., Basner M., Rao H.* How acute total sleep loss affects the attending brain: a meta-analysis of neuroimaging studies // *Sleep*. 2015. V. 38 (2). P. 233–240.
- McKenna J.T., Yang C., Franciosi S. et al.* Distribution and intrinsic membrane properties of basal forebrain GABAergic and parvalbumin neurons in the mouse // *J. Comp. Neurol.* 2013. V. 521 (6). P. 1225–1250.
- Melchitzky D.S., Lewis D.A.* Functional neuroanatomy. Ch. 1.2 // Kaplan and Sadock’s comprehensive textbook of psychiatry / Eds B.J. Sadock, V.A. Sadock, P. Ruiz. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017. P. 121–200.
- Mesgar S., Aghae A.A., Jame’ei S.B. et al.* The effects of exogenous melatonin on morphological changes in locus coeruleus nucleus characterized by REM sleep deprivation // *J. Otorhinolaryngol. Fac. Plast. Surg.* 2017. V. 3. P. e6.

- Michelsen K., Panula P.* Subcellular distribution of histamine in mouse brain neurons // *Inflamm. Res.* 2002. V. 51. P. 46–48.
- Neurochemistry of consciousness / Eds E. Perry, H. Ashton, A. Young. Amsterdam: John Benjamins Publ. Comp., 2002. P. 123–131.
- Neurotransmitters, drugs and brain functions / Ed. R.A. Webster. N.Y.: John Wiley, Ltd, 2001. 544 p.
- Nuutinen S., Panula P.* Histamine in neurotransmission and brain diseases // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010. V. 709. P. 95–107.
- Obukuro K., Nobunaga M., Takigawa M. et al.* Nitric oxide mediates selective degeneration of hypothalamic orexin neurons through dysfunction of protein disulfide isomerase // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. P. 12557–12568.
- Panula P., Nuutinen S.* The histaminergic network in the brain: basic organization and role in disease // *Nat. Rev. Neurosci.* 2013. V. 14 (7). P. 472–487.
- Parhizkar S., Gent G., Chen Y. et al.* Sleep deprivation exacerbates microglial reactivity and A $\beta$  deposition in a TREM2-dependent manner in mice // *Sci. Transl. Med.* 2023. V. 15 (693). P. eade6285.
- Passani M.B., Giannoni P., Bucherelli C. et al.* Histamine in the brain: beyond sleep and memory // *Biochem. Pharmacol.* 2007. V. 73 (8). P. 1113–1122.
- Patt S., Gerhard L.* A Golgi study of human locus coeruleus in normal brains and in Parkinson's disease // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1993. V. 19. P. 519–523.
- Pinault D.* The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept // *Brain Res. Rev.* 2004. V. 46. P. 1–31.
- Qian S., Wang Y., Zhang X.* Inhibiting histamine signaling ameliorates vertigo induced by sleep deprivation // *J. Mol. Neurosci.* 2019. V. 67. P. 411–417.
- Schiff N.D.* Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness // *Ann. NY Acad. Sci.* 2008. T. 1129. P. 105–118.
- Spano G.M., Banningsh S.W., Marshall W. et al.* Sleep deprivation by exposure to novel objects increases synapse density and axon-spine interface in the hippocampal CA1 region of adolescent mice // *J. Neurosci.* 2019. V. 39 (34). P. 6613–6625.
- Spreafico R., Battaglia G., Frassoni C.* The reticular thalamic nucleus (RTN) of the rat: cytoarchitectural, Golgi, immunocytochemical, and horseradish peroxidase study // *J. Comp. Neurol.* 1991. V. 304. P. 478–490.
- Trošt Bobić T., Šečić A., Zavoreo I. et al.* The impact of sleep deprivation on the brain // *Acta Clin. Croat.* 2016. V. 55 (3). P. 469–473.  
<https://doi.org/10.20471/acc.2016.55.03.17>
- Vertes R.P., Linley S.B., Rojas A.K.P.* Structural and functional organization of the midline and intralaminar nuclei of the thalamus // *Front. Behav. Neurosci.* 2022. V. 16. P. 964644.
- Viena T.D., Vertes R.P., Linley S.B.* Discharge characteristics of neurons of nucleus reuniens across sleep-wake states in the behaving rat // *Behav. Brain Res.* 2021. V. 410. P. 113325.
- Wadhwa M., Chauhan G., Roy K. et al.* Caffeine and modafinil ameliorate the neuroinflammation and anxious behavior in rats during sleep deprivation by inhibiting the microglia activation // *Front. Cell. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 49.
- Williams V.M., Bhagwandin A., Swiegers J. et al.* Nuclear organization of orexinergic neurons in the hypothalamus of a lar gibbon and a chimpanzee // *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2022. V. 305 (6). P. 1459–1475.
- Wong L.W., Tann J.Y., Ibanez C.F., Sajikumar S.* The p75 neurotrophin receptor is an essential mediator of impairments in hippocampal-dependent associative plasticity and memory induced by sleep deprivation // *J. Neurosci.* 2019. V. 39. P. 5452–5465.
- Wu H., Williams J., Nathans J.* Complete morphologies of basal forebrain cholinergic neurons in the mouse // *eLife*. 2014. V. 3. P. e02444.
- Xie L., Kang H., Xu Q. et al.* Sleep drives metabolite clearance from the adult brain // *Science*. 2013. V. 342. P. 373–377.
- Xie G., Huang X., Li H. et al.* Caffeine-related effects on cognitive performance: roles of apoptosis in rat hippocampus following sleep deprivation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021. V. 534. P. 632–638.
- Yu X., Zecharia A., Zhang Z. et al.* Circadian factor BMAL1 in histaminergic neurons regulates sleep architecture // *Curr. Biol.* 2014. V. 24 (23). C. 2838–2844.
- Zant J.C., Rozov S., Wigren H.K. et al.* Histamine release in the basal forebrain mediates cortical activation through cholinergic neurons // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. P. 13244–13254.
- Zhao H., Wu H., He J. et al.* Frontal cortical mitochondrial dysfunction and mitochondria-related  $\beta$ -amyloid accumulation by chronic sleep restriction in mice // *Neuroreport*. 2016. V. 27 (12). P. 916–922.
- Zhu Y., Fenik P., Zhan G. et al.* Intermittent short sleep results in lasting sleep wake disturbances and degeneration of locus coeruleus and orexinergic neurons // *Sleep*. 2016. V. 39 (8). P. 1601–1611.

## Morphofunctional Changes in Brain Structures During Sleep Deprivation

V. G. Nikonorova<sup>a, \*</sup>, V. V. Chrishtop<sup>b</sup>, S. V. Chepur<sup>a</sup>, I. V. Fateev<sup>a</sup>, M. A. Yudin<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*State Scientific-Research Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia*

<sup>b</sup>*Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia*

*\*e-mail: gniiivm\_2@mil.ru*

Sleep deprivation is widespread in modern society as a consequence of chronic stress and specificity of a number of civilian and military specialties. Correction of its consequences should take into account the fundamental principle of unity of form and function, realized by cellular-glia ensembles of anatomical formations of the brain. In this connection the aim was set to characterize microscopic and ultramicroscopic rearrangements of brain structures involved in the regulation of the sleep-wake cycle during sleep deprivation. Changes in the main structures providing alternation of sleep-wake cycles acquire pathological nature only in conditions of prolonged sleep deprivation associated with a threat to life. As a consequence, the methods of light microscopy are not sensitive enough to reveal the developed changes; however, electron microscopic study allows us to identify both specific ultramicroscopic rearrangements and desynchronization between quantitative characteristics of organelles of cells of neuroglial ensembles, brain structures functionally united in providing the sleep-wake cycle.

*Keywords:* sleep deprivation, brain structures, neurotransmitters, morphology of neurons