

ЗНАЧЕННЯ АКТИВУЮЧИХ ТА ГАЛЬМІВНИХ СИСТЕМ МОЗКУ В РЕГУЛЯЦІЇ ЦИКЛУ СОН-НЕСПАННЯ

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
(м. Тернопіль, Україна)

Анотація: Центральна нервова система є складною нейронною мережею, і її функція залежить від балансу між збуджуючими та гальмівними нейронами. Підтримання організму у активному стані забезпечує орексинергічна система. Серед широкого спектру життєво-важливих функцій, які регулюють орексини, виділяють, зокрема, цикл сну та неспання, емоційну поведінку та емоційну пам'ять, стрес, увагу, настрій, когнітивні функції та енергетичний гомеостаз.

Встановлено, що в основі різних патологічних станів може бути дисфункція орексинергічної системи. Зміни центральних і периферичних рівнів орексину пов'язані з такими станами, як нервова анорексія, вікове зниження когнітивних функцій та нейродегенеративні захворювання. Крім того, селективну втрату орексинових нейронів виявлено при нарколепсії, що підтверджує вирішальну роль орексинів у підтримці стану неспання.

Ключові слова: нейропептиди, орексин, гамма-аміномасляна кислота, цикл сон-неспання, нарколепсія.

Abstract. The central nervous system is a complex neuronal network and its function depends on the balance between excitatory and inhibitory neurons. The orexinergic system keeps the body awake. Among the wide range of vital functions regulated by orexins are sleep-wake cycles, emotional behavior and emotional memory, stress, attention, mood, cognitive function, and energy homeostasis.

It has been established that various pathological conditions are based on the dysfunction of the orexinergic system. Changes in central and peripheral levels of orexin are associated with conditions such as anorexia nervosa, age-related cognitive decline, and neurodegenerative diseases. In addition, a selective loss of orexin neurons has been found in narcolepsy, which confirms the crucial role of orexins in maintaining wakefulness.

Key words: neuropeptides, orexin, gamma-aminobutyric acid, sleep-wake cycle, narcolepsy.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Статтю підготовлено в межах теми ініціативної науково-дослідної роботи ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського «Коморбідність в клініці внутрішніх хвороб і в практиці сімейного лікаря: особливості перебігу захворювань, стратегія надання медичної допомоги в час глобальних цивілізаційних викликів» (№ державної реєстрації 0123U100061).

Вступ.

Нейронні системи головного мозку забезпечують процеси пробудження від сну у відповідь на сенсорні стимули, подовжують або посилюють збудження у відповідь на спеціальні стимули, а також генерують і підтримують неспання незалежно від імпульсації протягом активного денного періоду. Через висхідні проекції до кори ці системи збудження стимулюють активацію кори, а через низхідні проекції до спинного мозку вони стимулюють м'язовий тонус разом із сенсорно-моторною реактивністю та активністю. Вони складаються з нейронних структур у ретикулярній формації стовбура мозку, таламусі, задньому гіпоталамусі та базальному відділі переднього мозку і використовують безліч різних нейротрансмітерів.

Активация кори головного мозку здійснюється нейронами висхідної активуючої системи, до якої належать базальні відділи переднього мозку, префронтальна кора, задній та латеральний відділи гіпоталамуса, ядра покриву, ядра мосту, блакитна пляма, під впливом якої кіркові клітини переходять у фазу тонічної деполяризації [1].

Підтримання організму у стані неспання є активним та складним процесом, в який залучається ба-

гато структур мозку, а також його основні нейромедіаторні системи. Цю важливу функцію забезпечує орексинергічна система [2, 3, 4, 5].

Значення орексинових нейронів у регуляції циклу сон-неспання полягає у важливій додатковій активації систем мозку, які відповідають за пробудження за рахунок так званої активації активаторів або їх «підбудження», забезпечуючи, таким чином, стабільність та надійність функціонування цієї системи: вони перешкоджають різкому переходу одного стану в інший.

Хоча орексинергічних клітин у головному мозку людини налічується не більше 80 тис., проте їхні аксони мають численні розгалуження, інervуючи інші гіпоталамічні ядра, лімбічну систему, таламус, неокортекс, стовбур та спинний мозок. Орексин-вмісні нейрони можуть бути різної форми, їхні розміри коливаються від 15 до 40 μm у діаметрі [6].

Ці нейрони розташовані навколо склепіння головного мозку в латеральних частинах гіпоталамуса та надсилають свої проекції до популяцій нейронів усіх центрів неспання. Секреція орексину викликає процеси деполяризації норадренергічних нейронів блакитної плями та гістамінергічних нейронів туберомамільярних ядер гіпоталамуса, забезпечуючи, відповідно, підтримання м'язового тонусу та попереджує вимкнення свідомості при неспанні [5, 6].

Для того, щоб забезпечити відповідну поведінкову реакцію, система орексину адаптує рівень збудження завдяки тому, що відбувається сумація отриманої інформації з внутрішнього і зовнішнього середовища про цикл світла / темряви, тиск сну, емоційний стан та енергетичний баланс [5, 7, 8].

Рівень активності орексинових нейронів не лише відповідає циркадному ритму, але й залежить від емоційного стану, підвищеної активності та зростає під час позитивних емоцій або соціальної взаємодії [9].

Так як орексинергічні нейрони мають фазовий характер активності, тому рівні орексину-А в позаклітинній та спинномозковій рідині мозку, завдяки циркадному ритму, підвищуються в стані активного неспання та різко знижуються у фазу швидкого сну. Збільшення рівня орексину необхідне для протидії зростаючому тиску сну, який накопичується під час тривалих періодів неспання з метою попередження засинання [4].

Мета дослідження.

Проаналізувати механізми впливу активуючих та гальмівних систем мозку на регуляцію циклу сон-неспання.

Основна частина.

Орексин має два транскрипти, орексин А і В та два рецептори – тип 1 (OX1R) та тип 2 (OX2R). Орексиновий рецептор 1 типу (OX1R) визначили в якості орфанного рецептора, експресованого у головному мозку людини. Пізніше дослідженнями виявили орексиновий рецептор 2 типу (OX2R). OX1R експресується в зубчастій звивині гіпокампа та в ділянці CA1, а OX2R – в ділянці CA3. В останні роки гіпокампальна ділянка CA3 привертає значну увагу науковців через її специфічну роль у процесах пам'яті, схильності до нападів та нейродегенерації [10].

Відмічено, що функціонування OX2R забезпечує регуляцію циклу сон-неспання, а система позитивного підкріплення пов'язана із активацією OX1R, що викликає довготривалі зміни синаптичних реакцій у гіпокампі, що залежать від віку та концентрації. Таким чином існує можливість вибіркового фармакологічного впливу на активність OX1R або OX2R рецепторів з метою лікування аддикції або розладів сну [8, 10].

Орексин А і В транскрибуються з однієї мРНК у вигляді білка-попередника препроорексину, що складається з 131 амінокислотного залишку. Препроорексин синтезують нейрони заднього та латерального гіпоталамуса. Порівняно з орексином В, молекула орексину А досить стабільна, а також має більшу жиророзчинність, тобто кращу проникність через гематоенцефалічний бар'єр. Нейромодуюча та нейромедіаторна дія орексинів опосередковується за рахунок двох метаболотропних рецепторів, зв'язаних з G-білком. При цьому OX1R має вибірккову схильність до орексину А, а OX2R зв'язується з двома видами орексинів та має дві форми – OX2R α та OX2R β [4, 5, 10].

З метою підтримання активного стану неспання орексин активує холінергічні, моноамінергічні та гістамінергічні нейрони [2, 3, 6].

З наведеного вище відомо, орексинергічні нейрони зумовлюють деполяризацію норадренергічних клітин блакитної плями. Якщо стимуляція недостатня, тоді нейрони блакитної плями переходять в неактивний стан навіть під час неспання, а не лише під час фази швидкого сну, що призводить до розвитку нарколепсії [6].

Існує велика ймовірність того, що процес, відповідальний за виникнення нарколепсії та руйнування нейронів, є аутоімунним. Це ураження можливе вна-

слідок наявності гена HLA-DQB1 системи гістосумісності HLA (Human Leucocyte Antigen) [11].

Нарколепсія – це розлад сну, що характеризується появою епізодів спонтанного засинання внаслідок нездоланих нападів денної сонливості, катаплексії, галюцинацій та паралічів, пов'язаних зі сном, а також дезорганізацією нічного сну.

Хоча не у всіх пацієнтів із нарколепсією є прояви катаплексії, проте у випадках їх поєднання відмічається недостатність орексинової системи: у спинномозковій рідині 90% пацієнтів із нарколепсією типу 1 визначається низький рівень орексину А, оскільки він є високоспецифічним і чутливим біомаркером, а гістологічні дослідження виявляють селективну втрату орексинових нейронів та їх аксонів, особливо у тих ділянках, де є значна кількість OX2R, що підтверджує вирішальну роль орексинів у підтриманні та стабілізації процесів неспання, а також гальмуванні REM-фази сну. При нарколепсії без втрати м'язового тону суттєве зниження вмісту орексину в лікворі відзначали лише у 10-20% пацієнтів [3, 11].

Структура сну при нарколепсії також змінюється, сон набуває фрагментованого характеру, так як відразу після засинання замість повільнохвильової фази сну, за результатами гіпнограми, реєструється REM-сон. Так як такі пацієнти живуть у стані хронічного недосипання, тому вони постійно відчують надмірну денну сонливість. Вдень вони здатні заснути в будь-який момент.

Вважають, що переважання REM-сну, імовірно, пов'язане з втратою пригнічуючого впливу моноамінергічних центрів на ацетилхолінергічні REM-он нейрони, у зв'язку з чим у певні моменти часу їх тонічна імпульсація виходить на передній план [3].

Стимуляторами орексинергічної передачі є вазопресин, аргінін, нейротензин, окситоцин, холецистокінін 8, а гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), серотонін, норадреналін, пролактин мають гальмівну дію. Сильною активацією виступає також зниження рівня глюкози та поява греліну у крові і, навпаки, пригнічуючу дію має підвищення рівня глюкози та поява лептину [7].

ГАМК є одним із головних гальмівних нейромедіаторів у нервовій системі та знаходиться у 20–40% нервових закінчень різних ділянок мозку.

ГАМК-ергічна система мозку має важливе функціональне значення в регуляції обох фаз сну. ГАМК-ергічні нейрони, що забезпечують формування та регуляцію тривалості повільнохвильової фази сну, розташовані у вентролатеральній преоптичній зоні (VLPO) і MnPO гіпоталамуса, а також в ядрах базальної ділянки переднього мозку. Закінчення ГАМК-ергічних нейронів VLPO проєктуються на нейрони всіх активуючих систем мозку, забезпечуючи участь цієї зони в гальмуванні їх активності. В період неспання, за рахунок функціонування норадренергічних та холінергічних нейронів, активність ГАМК-ергічних нейронів VLPO та MnPO пригнічена. При ініціації сну ці ГАМК-ергічні нейрони переходять у активний стан, через те робота активуючих систем мозку пригнічується та сенсорні імпульси через ядра таламуса до кори не потрапляють [12, 13].

У дослідженнях було встановлено, що орексинергічна система також задіяна в регуляції повільнохвильової фази сну. Ця функція реалізується за рахунок

того, що нейрони орексину стимулюють ГАМК-ергічні інтернейрони у VLPO, які, як відомо, мають гальмівний вплив на більшу частину активуючих систем головного мозку [2].

Досліджено, що орексинові нейрони мають тісний зв'язок з клітинами, що містять нейропептид меланінконцентруючий гормон (МКГ) та дуже подібні за морфологічними характеристиками. Кожен з них є окремою і відмінною популяцією нейронів, але вони проєктуються на схожі цільові ділянки мозку. У людини відомо про 2 рецептори МКГ, розміщення яких відповідає розподілу орексинових рецепторів. Меланінергічна система має гальмівний вплив на орексинову систему, так як її нейрони активуються у REM-фазу сну, але неактивні під час неспання. Тому науковці припускають, що ця система може ініціювати засинання. У дослідженнях нейрони МКГ вперше були стимульовані оптогенетично, і це призвело до

збільшення тривалості сну. Ці результати вказують, що нейрони МКГ мають потужний вплив на пригнічення ефекту пробудження не лише орексину, а й всіх інших нейромедіаторів збудження [14, 15].

Висновки.

Таким чином, незважаючи на значні наукові досягнення щодо механізмів функціонування орекси-нергічної системи та її значення у регулюванні циклу сон-неспання, все ж таки, знань про нарколепсію 2 типу, яка є розладом з мінливим фенотипом та еволюцією, а також з невеликою кількістю надійних біомаркерів, виявлених на сьогоднішній день, недостатньо, а її етіологія залишається і дотепер незрозумілою та потребує подальшого вивчення. Водночас, отримані результати дозволяють використовувати нові напрямки у лікуванні різних захворювань, пов'язаних з порушенням механізмів регуляції орексину.

Література

1. Sinton CM, McCarley RW. Neuroanatomical and neurophysiological aspects of sleep: basic science and clinical relevance. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000;5(1):6-19. DOI: [10.153/SCNP00500006](https://doi.org/10.153/SCNP00500006).
2. De Luca R, Nardone S, Grace KP, Venner A, Cristofolini M, Bandaru SS, et al. Orexin neurons inhibit sleep to promote arousal. *Nat Commun*. 2022;13(1):4163. DOI: [10.1038/s41467-022-31591-y](https://doi.org/10.1038/s41467-022-31591-y).
3. Chieffi S, Carotenuto M, Monda V, Valenzano A, Villano I, Precenzano F, et al. Orexin System: The Key for a Healthy Life. *Front Physiol*. 2017;8:357. DOI: [10.3389/fphys.2017.00357](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00357).
4. Wu X, Xue T, Chen Z, Wang Z, Chen G. Orexin Receptor Antagonists and Insomnia. *Curr Psychiatry Rep*. 2022;24(10):509-521. DOI: [10.1007/s11920-022-01357-w](https://doi.org/10.1007/s11920-022-01357-w).
5. Pizza F, Barateau L, Dauvilliers Y, Plazzi G. The orexin story and orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2022;31(4):e13665. DOI: [10.1111/jsr.13665](https://doi.org/10.1111/jsr.13665).
6. Jacobson LH, Hoyer D, de Lecea L. Hypocretins (orexins): The ultimate translational neuropeptides. *J Intern Med*. 2022;291(5):533-556. DOI: [10.1111/joim.13406](https://doi.org/10.1111/joim.13406).
7. Mavanji V, Pomonis B, Kotz CM. Orexin, serotonin, and energy balance. *WIREs Mech Dis*. 2022;14(1):e1536. DOI: [10.1002/wsbm.1536](https://doi.org/10.1002/wsbm.1536).
8. Jászberényi M, Thurzó B, Bagosi Z, Vécsei L, Tanaka M. The Orexin/Hypocretin System, the Peptidergic Regulator of Vigilance, Orchestrates Adaptation to Stress. *Biomedicines*. 2024;12(2):448. DOI: [10.3390/biomedicines12020448](https://doi.org/10.3390/biomedicines12020448).
9. Blouin AM, Fried I, Wilson CL, Staba RJ, Behnke EJ, Lam HA, et al. Human hypocretin and melanin-concentrating hormone levels are linked to emotion and social interaction. *Nat Commun*. 2013;4:1547. DOI: [10.1038/ncomms2461](https://doi.org/10.1038/ncomms2461).
10. Elahdadi Salmani M, Sarfi M, Goudarzi I. Hippocampal orexin receptors: Localization and function. *Vitam Horm*. 2022;118:393-421. DOI: [10.1016/bs.vh.2021.12.004](https://doi.org/10.1016/bs.vh.2021.12.004).
11. Barateau L, Pizza F, Plazzi G, Dauvilliers Y. Narcolepsy. *J Sleep Res*. 2022;31(4):e13631. DOI: [10.1111/jsr.13631](https://doi.org/10.1111/jsr.13631).
12. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*. 2012;92(3):1087-187. DOI: [10.1152/physrev.00032.2011](https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2011).
13. Varintra P, Anwar SNMN, Shih SC, Liu IY. The role of the GABAergic system on insomnia. *Tzu Chi Med J*. 2024;36(2):103-109. DOI: [10.4103/tcmj.tcmj.243_23](https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj.243_23).
14. Konadhode RR, Pelluru D, Shiromani PJ. Neurons containing orexin or melanin concentrating hormone reciprocally regulate wake and sleep. *Front Syst Neurosci*. 2015;8:244. DOI: [10.3389/fnsys.2014.00244](https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00244).
15. Bandaru SS, Khanday MA, Ibrahim N, Naganuma F, Vettrivelan R. Sleep-Wake Control by Melanin-Concentrating Hormone (MCH) Neurons: a Review of Recent Findings. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(12):55. DOI: [10.1007/s11910-020-01075-x](https://doi.org/10.1007/s11910-020-01075-x).