DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_133

МЕДИАТОРЫ СНА И БОДРСТВОВАНИЯ КАК ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ГИПЕРСОМНОЛЕНЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И. К. Терновых, М. П. Топузова, О. А. Портик, Т. А. Шустова, Н. Е. Дудникова, Т. М. Алексеева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ,
Аккуратова ул., 2, Санкт-Петербург, 197341

РЕЗЮМЕ.

В статье приводятся современные данные о роли нейротрансмиттерных систем в регуляции цикла «сон-бодрствование». Рассмотрены базовые принципы функционирования систем пробуждения, NREM- и REM-сна, дана характеристика ведущим медиаторам сна и бодрствования (мелатонин, орексины, ГАМК, глутамат, норадреналин, гистамин, дофамин, серотонин, ацетилхолин). Учитывая высокую актуальность профилактики осложнений инсульта и доказанную связь острого нарушения мозгового кровообращения с расстройствами спектра гиперсомноленции, приведены результаты анализа современных исследований по проблеме биомаркеров гиперсомноленции. Роль некоторых медиаторов, участвующих в регуляции процессов сна и бодрствования, остается не до конца изученной, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных биомаркеров гиперсомноленции. Возможными претендентами являются орексин-А, глутамат и ГАМК, также ацетилхолин. В данной статье приведен обзор имеющейся на данном этапе литературы о лабораторных маркерах гиперсомноленции и возможностях их оценки у пациентов с острым ишемическим инсультом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсульт, гиперсомноленция, сон, бодрствование, диагностика, орексин, глутамат, ГАМК, катехоламины, серотонин, гистамин.

Для цитирования: *Терновых И. К., Топузова М. П., Портик О. А., Шустова Т. А., Дудникова Н. Е., Алексеева Т. М. Медиаторы сна и бодрствования как лабораторные биомаркеры постинсультной гиперсомноленции (обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;15(4):133–143. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_133*

SLEEP AND WAKE MEDIATORS AS LABORATORY BIOMARKERS OF POST-STROKE HYPERSOMNOLENCE (LITERATURE REVIEW)

I. K. Ternovykh, M. P. Topuzova, O. A. Portik, T. A. Shustova, N. E. Dudnikova, T. M. Alekseeva

Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova st., Saint Petersburg, 197341, Russia

SUMMARY.

The article presents current data on the role of neurotransmitter systems in the regulation of the sleep-wake cycle. The basic principles of the functioning of the systems of awakening, NREM and REM sleep are considered, the leading mediators of sleep and wakefulness (melatonin, orexins, GABA, glutamate, norepinephrine, histamine, dopamine, serotonin, acetylcholine) are characterized. Given the high relevance of prevention of stroke complications and the proven relationship between acute cerebrovascular accident and hypersomnolence spectrum disorders, the results of the analysis of modern studies on the problem of hypersomnolence biomarkers are presented. The role of some mediators involved in the regulation of the processes of sleep and wakefulness remains not fully understood, which allows us to consider them as potential biomarkers of hypersomnolence. Possible contenders are orexin-A, glutamate and GABA, also acetylcholine. This article provides a review of the currently available literature on laboratory markers of hypersomnolence and the possibilities of their assessment in patients with acute ischemic stroke.

KEY WORDS: stroke, hypersomnolence, sleep, wakefulness, diagnostics, orexin, glutamate, GABA, catecholamines, serotonin, histamine.

For citation: *Ternovykh I. K., Topuzova M. P., Portik O. A., Shustova T. A., Dudnikova N. E., Alekseeva T. M. Sleep and wake mediators as laboratory biomarkers of post-stroke hypersomnolence (literature review). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;15(4):133–143. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_133*

Введение.

На сегодняшний день цереброваскулярные болезни продолжают оставаться важнейшей медико-социальной проблемой и занимают одно из первых мест по заболеваемости, смертности и инвалидизации в большинстве экономически развитых стран. При этом, по данным анализа, проведенного V. L. Feigin с соавторами (2003, 2016), несмотря на имеющуюся тенденцию к снижению смертности, растет инвалидизация вследствие острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [1–2].

Как правило, при лечении и реабилитации пациентов с инсультом основное внимание уделяют двигательным, когнитивным и эмоциональным расстройствам. При этом существует целый ряд факторов, влияющих на скорость и степень последующего восстановления, в том числе расстройства сна и бодрствования [3]. Согласно основополагающей в этом направлении работе R. V. Krishnamurthi с соавторами (2013), нарушения сна являются значимыми факторами риска развития ишемического инсульта (ИИ) [4]. Обоснованно возрастает интерес к взаимосвязи нарушений сна и ИИ с точки зрения прогноза и эффективности реабилитационных мероприятий [5].

В связи с этим одним из перспективных направлений является исследование гиперсомноленции. Согласно резолюции Европейского совета экспертов по изучению расстройств сна и бодрствования, опубликованной в 2020 году, термин «гиперсомноленция» используется для обозначения избыточной дневной сонливости (ИДС) и избыточной потребности во сне (ИПС) [6]. В литературе можно найти ряд работ, посвященных оценке частоты развития гиперсомноленции и ее особенностей у пациентов в остром периоде ИИ. Так, Q. Ding с соавторами (2016) продемонстрировали, что дневная сонливость может стать фактором риска развития ОНМК [7], а в работах A. Leppavuori с соавторами (2002) и A. Ferre с соавторами (2013) показано, что распространенность постинсультной гиперсомноленции достигает 27 % [8–9]. Без сомнений, представляется важным провести анализ основных нейромедиаторных механизмов сна и бодрствования с целью поиска наиболее перспективных биомаркеров гиперсомноленции у пациентов с ИИ.

Механизмы и медиаторы бодрствования

В 1949 г. была опубликована ставшая классической работа G. Moruzzi и H. W. Magoun, в которой была подробно описана работа основной системы, обеспечивающей бодрствование — восходящей ретикулярной активирующей системы (ВРАС) [10–11]. Тогда же стало очевидно, что корректная работа ВРАС возможна только при наличии восходящих деполяризующих воздействий со стороны неких подкорковых активирующих структур — «центров бодрствования», расположенных на всех уровнях головного мозга (ГМ) и выделяющих различные химические медиаторы [12]. Краткую характеристику этих центров приводим в таблице 1.

Таблица 1. «Центры бодрствования» головного мозга и их основные нейромедиаторы. Table 1. «Wakefulness centers» of the brain and their main neurotransmitters.

Центры бодрствования		
Уровень	*Центр (ядра)*	*Медиатор*
Ромбовидный мозг	Синее пятно	Норадреналин
	Задние ядра шва	Серотонин
	Педункулопонтинная покрышка	Ацетилхолин
Средний мозг	Ретикулярная формация	Глутамат
	Покрышка	Дофамин
Промежуточный мозг	Супрахиазмальное ядро гипоталамуса	Глутамат
	Нейроны срединного гипоталамуса	Орексин; меланин-концентрирующий гормон
	Туберомаммилярные ядра заднего гипоталамуса	Гистамин
Передний мозг	Базальная область	Ацетилхолин
	Медиальная префронтальная кора	Глутамат

Активирующая импульсация направляется в кору по 2 путям — вентральному и дорзальному (Рис. 1) [13]. Вентральный путь включает в себя аксоны аминергических нейронов — серотонинергических, находящихся в задних ядрах шва (ЗЯШ) и норадренергических, локализующихся в области синего пятна (СП). Часть этих аксонов, направляясь к таламусу, участвует в активации таламокортикального тракта. В составе вентрального пути идут проекции от дофаминергических нейронов (покрышка среднего мозга), которые достигают таламуса, гипоталамуса и базальных ядер переднего мозга [13–14]. При этом, дофаминергические клетки отдают аксоны, формирующие прямые тракты к коре. Гистаминергические нейрональные группы туберомаммиллярных ядер заднего гипоталамуса также участвуют в формировании вентрального тракта, создавая проекции к коре [13].

Дорзальный путь представляет собой аксоны глутаматергических нейронов ретикулярной формации (РФ) ствола мозга и холинергических нейрональных групп, находящихся в области педункулопонтинного ядра покрышки (ППЯ), направляющиеся к таламусу для активации таламокортикальной системы [13–14]. Медиатором таламокортикальной системы является глутамат. ППЯ также имеет связь с холинергическими базальными ядрами переднего мозга (БЯПМ), откуда также исходят активирующие проекции к коре.

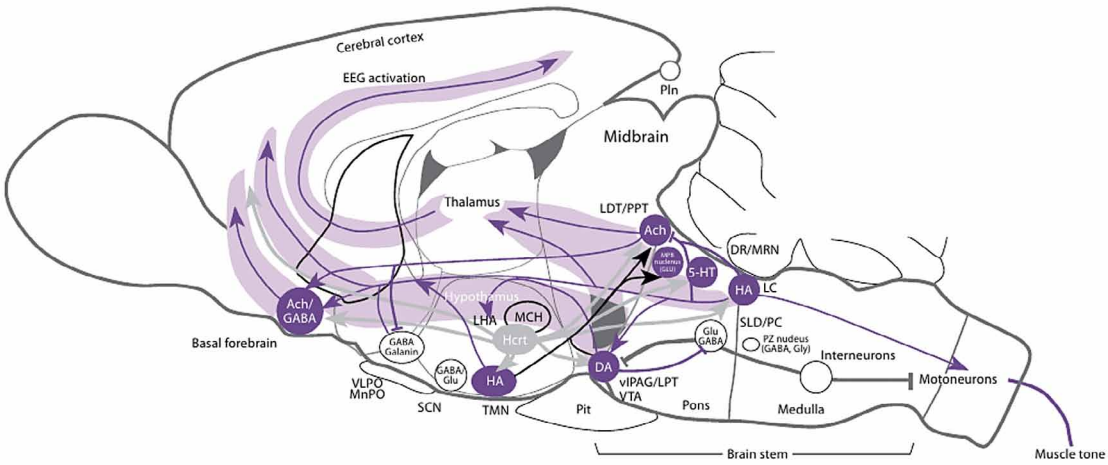

Рисунок 1. Вентральный и дорзальный активационные пути (пояснения в тексте). 5-HT — серотонин; Ach — ацетилхолин; DA — дофамин; DR/MRN — дорсальные и медиальные ядра шва; NA — норадреналин; HA — гистаминергический «центр бодрствования»; Hcrt — гипокретинергический «центр бодрствования»; LC — синее пятно; LDT — латеродорсальная область покрышки моста; LHA — латеральная область гипоталамуса; LPT — латеральная часть покрышки моста; MnPO — срединная преоптическая область; PPT — педункулопонтинная область покрышки моста; SCN — супрахиазмальное ядро; TMN — туберомамиллярное ядро; VLPO — вентролатеральная преоптическая область; VTA — вентральная покрышка среднего мозга. Источник: Ковальзон В. М. Роль орексинергической системы мозга в регуляции бодрствования и сна. Эффективная фармакотерапия, 9 (16), 2016.

Figure 1. Ventral and dorsal activation pathways (explanations in the text). 5-HT — serotonin; Ach — acetylcholine; DA — dopamine; DR/MRN — dorsal and medial raphe nuclei; NA — norepinephrine; HA — histaminergic "wakefulness center"; Hcrt — hypocretinergic "wakefulness center"; LC — locus coeruleus; LDT — laterodorsal region of the pontine tegmentum; LHA — lateral area of the hypothalamus; LPT — lateral part of the pontine tegmentum; MnPO — median preoptic area; PPT — pedunculopontine region of the pontine tegmentum; SCN — suprachiasmatic nucleus; TMN — tuberomamillary nucleus; VLPO — ventrolateral preoptic area; VTA — ventral tegmentum of the midbrain. Source: Kovalzon V. M. The role of the orexinergic system of the brain in the regulation of wakefulness and sleep. Effective pharmacotherapy, 9 (16), 2016.

Механизмы и медиаторы медленного сна

Наступление и поддержание медленного сна (англ. Non-Rapid eye movement, NREM) обеспечивается специфическим механизмом обратной связи, встроенным в систему поддержания бодрствования [11, 13]. Его осуществляют тормозные нейроны вентролатеральной преоптической области (ВЛПО) гипоталамуса и базальной области переднего мозга, использующие в качестве нейромедиатора главную тормозную субстанцию нервной системы — гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). Тормозное действие ГАМК может усиливаться и поддерживаться тормозным пептидом галанином, который также продуцируется нейронами ВЛПО [11, 13]. Торможение же самих ГАМК-ергических нейронов обеспечивается действием норадренергических и серотонинергических клеточных групп [13, 15]. Аксоны ГАМК-ергических нейронов ВЛПО переключаются на нейроны описанных выше центров бодрствования и тормозят их деятельность. Процесс торможения продолжается до момента активации триггерного механизма гипоталамуса, после чего либо наступает пробуждение, либо запускается быстрый сон (англ. Rapid eye movement, REM) [15].

Существует теория, согласно которой медленный сон наступает вследствие накопления в области расположения центров бодрствования тормозных метаболитов, одним из которых является аденозин. В экспериментальной работе R. Basheer с соавторами (2004) показано инициирующее процесс засыпания накопление аденозина в базальной области переднего мозга [16]. Авторы также установили наличие аденозиновых рецепторов 1 типа на холинергических нейронах в этой области, что послужило подтверждением их предположения. Впоследствии похожие данные были получены специалистами из Японии и США [17]. Интересно, что существует и противоположная точка зрения — так, C. Blanco-Centurion с соавторами (2004), измеряя уровни аденозина у крыс, отрицают роль в регуляции медленного сна не только аденозиновых рецепторов, но и холинергических нейронов базальной области [18]. Таким образом, на сегодняшний день вопрос возможного участия аденозина в патогенезе расстройств бодрствования остается спорным и перспективным для дальнейших исследований.

Механизмы и медиаторы быстрого сна

Быстрый сон запускается из триггерной зоны нейрональных групп, которая находится в области варолиева моста и продолговатого мозга [19]. Эти нейроны можно разделить на 2 группы — REM-on и REM-off [19–20]. REM-on нейроны расположены главным образом в сублатеродорсальном ядре (СЛДЯ). E.T.M. Erickson и соавторы (2019) впервые представили доказательства наличия глутаматергических нейронов

в СЛДЯ — они активно способствуют наступлению быстрого сна, с одной стороны активируя кору, а с другой стороны, отдавая проекции к мотонейронам спинного мозга, что способствует мышечной атонии [21]. Также СЛДЯ содержит ГАМКергические нейроны, подавляющие популяцию REM-off нейронов околоводопроводного серого вещества, ножко-мостовой покрышки, голубого пятна и заднего шва [22]. Эта теория была недавно подтверждена J. Peever, P. M. Fuller (2017) с использованием сложных современных молекулярно-генетических инструментов [23]. обращает на себя внимание предположение о гипоталамической регуляции быстрого сна, в которой участвуют ГАМК- и галанинергические нейроны заднего гипоталамуса и меланин-концентрирующий гормон латерального гипоталамуса [24–25].

В настоящее время актуальной считается модель регуляции быстрого сна по C. B. Saper (2006) и P. H. Luppi (2006), в которой главную роль играет реципрокное взаимодействие глутамат- и ГАМК-ергической систем при поддержке системы орексиновых нейронов (Рис. 2А). Их импульсы к ГАМК-нейронам тормозят наступление REM-сна (Рис. 2Б), а в фазу NREM-сна этот поток импульсации прекращается, и таким образом реализуется быстрый сон (Рис. 2В) [26–27].

Оценка диагностических возможностей различных биомаркеров.

Мелатонин

Открытие мелатонина в середине XX века Aaron Lerner и его группой исследователей при изучении гормонов эпифиза дало старт новому витку развития современной сомнологии [28]. Синтез мелатонина из аминокислоты L-триптофана происходит в результате работы ряда ферментов [29–30]. Свободный мелатонин крови метаболизируется в печени, при этом образуется 6-сульфатоксимелатонин — основной метаболит мелатонина, который затем экскретируется с мочой. Оценку уровня 6-сульфатоксимелатонина в плазме крови и моче проводят для общего анализа ритма секреции мелатонина, что находит свое применение в диагностических и лечебных целях [31]. Установлено, что максимальная продукция мелатонина всегда происходит в условиях низкой освещенности или ее отсутствия при чередовании световой и темновой фаз суток. При этом у человека уровень мелатонина плавно растет, начиная с наступления сумерек, достигает первого пика к полуночи, затем второго пика к середине ночи, а после этого плавно снижается к рассвету [32]. В классическом исследовании S. Benloucif с соавторами (2008) была дана оценка возможностям определения мелатонина в слюне, крови и моче [33]. При этом в слюне и крови определяли уровень мелатонина, а в моче — его метаболита, 6-сульфагидроксимелатонина. Исследователи получили данные, свидетельствующие об изменении суточной динамики концентрации мелатонина во всех средах [33]. Был установлен и минимальный порог мелатонина — для крови10 пг/мл, для слюны 2 пг/мл.

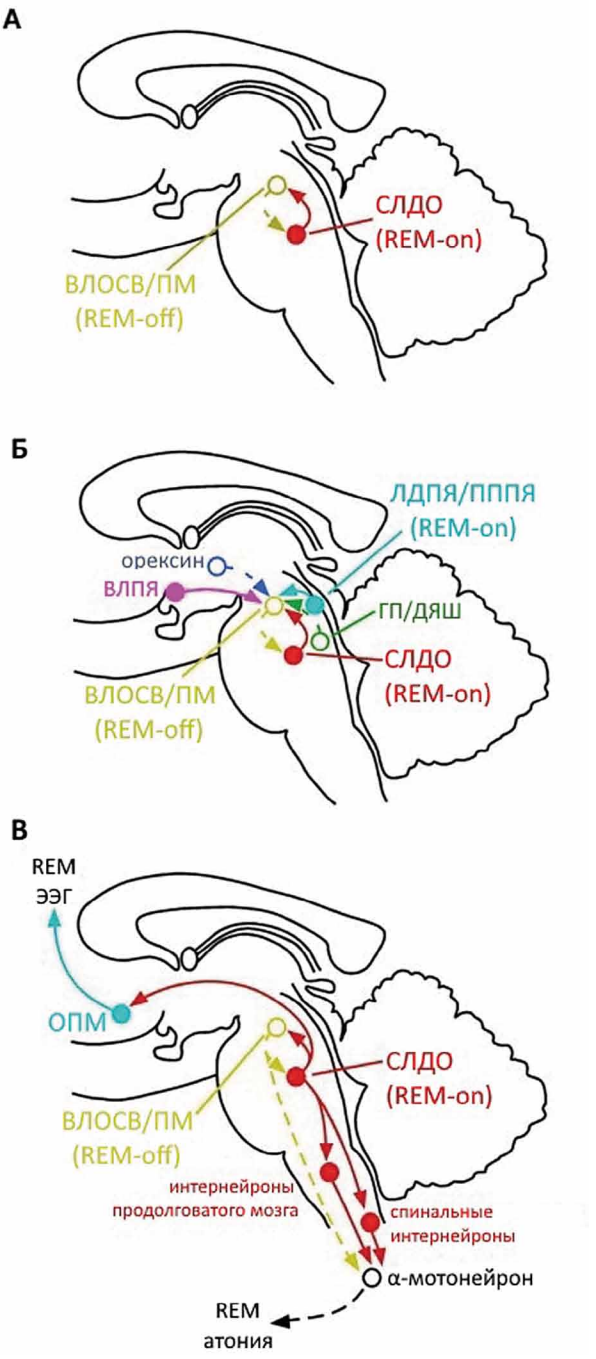

Рисунок 2. Модель регуляции быстрого сна по Saper, Luppi.
ВЛОСВ — вентролатеральное околоводопроводное серое вещество; ПМ — покрышка моста;
СЛДО — сублатеродорзальная область;
ВЛПЯ — вентролатеральное преоптическое ядро;
ЛДПЯ — латеродорзальное покрышечное ядро;
ППТЯ — педункулопонтинное покрышечное ядро;
ГП — голубое пятно; ДЯШ — дорзальное ядро шва;
ОПМ — основание переднего мозга.
Figure 2. REM sleep regulation model according to Saper, Luppi.
vlPAG — ventrolateral periaqueductal gray matter;
PT — pontine tegmentum; SLD — sublateralodorsal region;
VLPO — ventrolateral preoptic area; LDTN — laterodorsal tegmental nucleus; PPTN — pedunculopontine tegmental nucleus;
LC — locus coeruleus; DRN — dorsal raphe nucleus;
BF — basal forebrain.

В настоящее время известно лишь несколько работ, в которых мелатонин рассматривался в качестве биомаркера гиперсомноленции. В исследовании K. Blazejova с соавторами (2008) проводилась оценка циркадного ритма мелатонина в слюне у пациентов с нарколепсией и у здоровых. Согласно полученным результатам, уровни ночного мелатонина в обеих группах оказались примерно одинаковы, днем же у больных нарколепсией отмечали незначительное его снижение по сравнению с ночными значениями [34]. В другой работе, выполненной A. Videnovic с соавторами (2014) в университете Чикаго, оценивали связь суточной секреции мелатонина с ИДС у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) [35]. У пациентов с БП и ИДС по сравнению с пациентами с БП без ИДС амплитуда мелатонинового ритма была значительно ниже. В большой обзорной статье D. Landzberg с соавторами (2019) обсуждалась возможность оценки уровней мелатонина для диагностики гиперсомноленции [36]. Авторы столкнулись с затруднением — можно ли идиопатическую гиперсомнию считать нарушением циркадных ритмов? Поскольку эта проблема не имеет окончательного решения на сегодняшний день, использование мелатонина как биомаркера гиперсомноленции представляется сомнительным и дискутабельным.

Орексины

Орексины (гипокретины) были открыты в 1998 году двумя независимыми исследовательскими группами. В работе L. De Lecea с соавторами была описана экспрессирующаяся только в гипоталамусе микро-рибонуклеиновая кислота (мРНК) некоего нового белка — предшественника двух нейропептидов, названных гипокретин-1 и –2 [37]. В это же время T. Sakurai и соавторы опубликовали результаты своего исследования по поиску лигандов к G-белок ассоциированным рецепторам, в ходе которого были выделены два пептида с общим предшественником препрооорексином, они были названы орексинами А и В [38]. Позже было установлено, что предшественники выделенных обеими группами пептидов идентичны, и сами гипокретины и орексины являются одними и теми же соединениями.

Почти сразу после открытия орексинов в фундаментальной работе S. Nishino и соавторов (2000) была доказана их роль в развитии нарколепсии — исследователи обнаружили резкое снижение уровня орексина А в ликворе пациентов, страдающих нарколепсией с каталексией [39]. Подтверждение этим данным получили исследовательские группы под руководством J.M. Siegel и S. Nishino, изучавшие гистохимические свойства ГМ пациентов с нарколепсией-каталексией на аутопсийном материале [40–41]. За следующие два десятилетия было выполнено множество работ, доказавших необходимость орексинов и их рецепторов для пробуждения и подавления нарколептического фенотипа, а также был разработан снотворный препарат на основе антагониста орексина — суворексант [42].

Синтез орексинов осуществляется небольшой нейрональной группой, локализованной в латеральной области гипоталамуса [43]. В ряде экспериментальных работ было показано, что орексиновые нейроны экспрессируют на мембранах рецепторы к лептину [44–45], серотонину и норадреналину [46–47]. А в статье F. Torrealba с соавторами (2003) продемонстрировано, что в аксонных терминалях этой клеточной популяции содержится глутамат, из чего был сделан вывод о том, что орексиновые нейроны являются глутаматергическими [48–49].

В настоящее время определение уровня орексинов в клинической практике используется в лабораторной диагностике нарколепсии с каталексией — данное заболевание объясняется аутоиммунным поражением орексиновых нейронов и сопровождается снижением уровня орексина А в ликворе [50–51]. Анализ исследований, проведенных за последние 20 лет, показал, что орексины используются как диагностический биомаркер для центральных гиперсомний (нарколепсия, идиопатическая гиперсомния, синдром Кляйне-Левина) [52–54]. Существует ряд работ, посвященных оценке уровня орексинов при различных неврологических заболеваниях — миотонической дистрофии [55], болезни Паркинсона [56], деменции с тельцами Леви [57], однако описанные результаты неоднозначны. Мы обнаружили две работы, описывающие исследование орексина при ишемическом повреждении ГМ — в статье D. Kotan с соавторами (2013) описано снижение концентрации орексина-А в сыворотке крови и ликворе у пациентов с ИИ, что может быть полезным для оценки прогрессирования повреждения ткани головного мозга на ранних стадиях ИИ [58]. А в экспериментальном исследовании D. Xu с соавторами (2021) было показано, что орексин-А имеет нейропротекторный эффект — он ингибирует стрессорный апоптоз, вызванный повреждением эндоплазматического ретикулума при ишемически-реперфузионном повреждении [59]. Не вызывают сомнений большие перспективы изучения диагностической и прогностической роли орексинов у пациентов с ИИ, и необходимость дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Глутамат и ГАМК

Глутамат является наиболее широко распространенным возбуждающим нейротрансмиттером в центральной нервной системе млекопитающих, он используется подавляющим большинством нейрональных групп ретикулярной формации, таламуса и коры больших полушарий головного мозга, которые играют несомненную роль в формировании электрической активности ГМ. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — важнейший тормозный нейромедиатор ГМ высших млекопитающих, известно, что ГАМК по процентному содержанию в ГМ во много раз превышает другие нейромедиаторы, но ее наибольшее количество было обнаружено в гипоталамусе, черной субстанции и бледном шаре [60]. ГАМК может осуществлять пресинаптическое торможение (в от-

личие от только постсинаптического, как считалось вначале), путем уменьшения выхода ацетилхолина из пресинаптической мембраны, а также имеет возможность смены своего активирующего влияния на тормозное [61]. В исследованиях K. Ganguly с соавторами (2001), Y. Ben-Ari с соавторами (2007) было показано, что роль классического тормозного нейромедиатора ГАМК выполняет только в зрелой ЦНС, а во время ее развития является, наоборот, возбуждающим медиатором, содействуя пролиферации и дифференцировке нейронов [62–63].

В 2019 году появилась статья X. Yu с соавторами с результатами фундаментального исследования на мышах, в котором была предпринята попытка поиска новых медиаторных цепей, способствующих бодрствованию [64]. Выполненные эксперименты по хемогенной активации и записи электроэнцефалограммы указывали на наличие подобной роли у глутаматергических и ГАМК-ергических нейронов в области вентральной покрышки. Исследователи установили, что активация глутаматергических нейронов в этой области вызывала бодрствование, а их разрушение вызывало обратный эффект. Напротив, активация ГАМК-ергических нейронов вентральной покрышки вызывала длительный сон, напоминающий седативный эффект; а повреждение этих нейронов инициировало наступление длительного бодрствования (по данным авторов, не менее 4 месяцев) [64].

При проведении анализа литературы нам удалось обнаружить единичные статьи, авторы которых оценивали взаимосвязь уровня глутамата и гиперсомноленции. В экспериментальном исследовании, проведенном Chang-Rui Chen с соавторами (2021) указано, что поражение одного или нескольких центров бодрствования не приводит к развитию значимой гиперсомноленции [65]. При этом было установлено, что паравентрикулярное ядро гипоталамуса (ПВЯГ), в котором большинство нейронов являются глутаматергическими, может представлять собой один из ключевых центров, контролирующих реакции пробуждения. В эксперименте на мышах хемогенетическая активация нейронов ПВЯГ вызывала бодрствование в течение 9 часов, а повреждение или хемогенетическое ингибирование нейронов этой области резко снижало уровень бодрствования [65]. Эти данные были впоследствии подтверждены в клиническом описании Z. Wang с соавторами (2022) [66]. В своем исследовании L. Rönnbäck и B. Johansson (2022) описывали поиск причин усталости у пациентов с перенесенным инсультом, черепно-мозговой травмой и энцефалитом [67]. Результатом работы стал вывод о возможности провоспалительных цитокинов ослаблять передачу глутамата благодаря их способности ослаблять клиренс внеклеточного глутамата и разрушать гематоэнцефалического барьера. Авторы также указали, что для подтверждения этих результатов необходимо проведение нейровизуализационных исследований с оценкой метаболизма ГМ [67].

Взаимосвязь ГАМК с расстройствами сна после инсульта была проанализирована J. Kim с соавторами (2022) Они установили в экспериментальной модели, что качество сна после инсульта можно приблизить к физиологическому за счет фармакологического снижения уровня ГАМК [68]. Эти результаты соответствуют более ранним предположениям о позитивной роли подавления действия ГАМК в восстановлении после перенесенного инсульта. Так, группа исследователей показали, что подавление работы рецепторов ГАМК способствует более быстрому и эффективному восстановлению после тромбоза средней мозговой артерии на мышиной модели [69]. Эти работы представляются особенно интересными, поскольку они демонстрируют новые возможности реабилитации после инсульта и указывают на необходимость проведения более обширных лабораторных исследований.

Ацетилхолин

Открытие ацетилхолина (АХ) было совершено в 1921 году немецким ученым Otto Loewi, проводившим опыты по изучению влияния блуждающего нерва на сердечную деятельность и установившим факт выделения вещества-медиатора, которое сохраняло свои свойства и в отдельном растворе. Впоследствии гистохимические исследования продолжил выдающийся ученый-сомнолог M. Jouvet, продемонстрировав важную роль АХ как нейромодулятора состояний сна и бодрствования [70]. АХ содержится в достаточном количестве во всех отделах ГМ, но наивысшая его концентрация отмечается в коре больших полушарий и в таламусе, а наименьшая — в мозжечке [60]. Для его синтеза необходимо поступление извне холина, который попадает в ГМ из крови через гематоэнцефалический барьер; а после захвата холинергическими терминалями холин сразу превращается в АХ [60]. Существует 2 типа холинергических рецепторов — Н-холинорецепторы нейронов коры больших полушарий, таламуса, гипоталамуса, вегетативных ганглиев; и М-холинорецепторы нейронов коры больших полушарий, вегетативных ганглиев, обонятельной луковицы, гиппокампа, миндалины [60, 71]. От локализации рецепторов зависят эффекты АХ — обеспечение корректной работы внутренних органов, контроль обучения и памяти, обеспечение нервно-мышечной передачи, и участие в работе множественных нейронных систем мозга, в том числе ответственных за процессы сна и бодрствования [71].

Начиная с первых исследований, АХ отводилась роль главного нейротрансмиттера ВРАС, отдающей проекции к таламусу и далее к коре. И хотя уже доказано, что ВРАС состоит из глутамат- и ГАМК-ергических нейронов, АХ нейроны по-прежнему играют очень важную роль в корковой активации [72–73]. Высказывалось мнение, что агенты, усиливающие холинергическую передачу, могут углублять REM-сон и тем самым усугублять нарколепсию с катаплексией [74], однако более поздних подтверждений этому обнаружено не было. Современные пред-

ставления о роли АХ находят отражения в работе M. Xu с соавторами (2015), которая показала, что холинергические нейроны более активны во время бодрствования [75]. Кроме того, ряд исследователей продемонстрировали стимуляцию быстрой корковой активности, присущей бодрствованию, при хемогенетической активации АХ нейронов [76–77]. Мнение о связи АХ с регуляцией сна получило поддержку после получения результатов исследований, которые продемонстрировали низкие уровни метаболитов холина в плазме крови у пациентов с более высокой степенью сонливости по сравнению с контрольной группой [78]. Поиск не позволил обнаружить убедительные доказательства связи уровня АХ и постинсультной гиперсомноленции, и это указывает на важность дополнительных клинических исследований.

Норадреналин и дофамин

Еще с времен первых исследований M. Jouvet было известно, что катехоламины в ГМ играют важную роль в реакциях возбуждения и поддержании бодрствования [79–80]. Тогда ученые установили, что поражение восходящих проекций, использующих медиатор норадреналин (НА), было связано с угасанием корковой активации, а разрушение дофаминовых (ДА) нейронов в передних отделах покрышки среднего мозга нарушает бодрствование и приводит к дефициту поведенческих реакций [79]. И наоборот, целый ряд авторов в независимых исследованиях отмечали ингибирующую роль НА в отношении ГАМК-ергических нейронов, что в эксперименте приводило к пробуждению и сохранению стойкого бодрствования [81].

Роль дофаминергических влияний на циркадные ритмы также активно изучалась, было показано, что нарушение ночного сна и ИДС при болезни Паркинсона связаны с дефицитом дофамина [82]; в работах ученых из США было отмечено, что уровень ДА в ГМ существенно выше во время бодрствования, чем во время сна, а разрушение групп дофаминергических нейронов вызывает дефицит возбуждения [83–84]. В недавнем исследовании функционирования ДА нейронов, проведенном A. Eban-Rothschild (2016), была выявлена выраженная активность клеточных групп покрышки среднего мозга во время бодрствования с поведенческим возбуждением [85]. Не вызывает сомнений, что катехоламины участвуют в регуляции бодрствования. Однако роль уровня НА и ДА при постинсультной гиперсомноленции еще полностью не определена.

Серотонин

С конца XX века после проведения нейрофармакологических исследований многие ученые описывали определяющую роль серотониновых нейронов шва в медленноволновом сне. Однако эффекты, оказываемые на ЦНС катехоламинами и серотонином, можно считать противоположными только на первый взгляд [81]. Еще на заре изучения популяций серотонинергических нейронов D. J. McGinty и R. M. Harper (1976) продемонстрировали в экспериментальном исследовании максимальную активность нейронов заднего шва во время бодрствования, и уменьшение их деятельности в медленноволновом сне с полным затуханием в быстром сне, по аналогии с НА нейронами [86]. Впоследствии были получены данные о том, что серотонинергические нейроны, которые распределены по средней линии через все отделы ствола ГМ, участвуют в реакциях пробуждения, однако отличаются от НА нейронов синего пятна [87].

Не так давно стали появляться спорные статьи с иными взглядами на роль серотонина в регуляции сна и бодрствования. Так, авторы нескольких работ показали, что серотонин увеличивает длительность ортодоксальной стадии сна, а снижение его концентрации в ГМ приводит к инсомнии [88–89]. Противоположная точка зрения была озвучена американским ученым J. Wisor (2013), который описал возможность применения ингибиторов обратного захвата серотонина для лечения гиперсомноленции, в частности, нарколепсии с катаплексией [90]. На основании этого исследования был сделан вывод о способности избытка серотонина подавлять проявления ИДС, который был подтвержден позднее в ходе поиска методов лечения ИДС у пациентов с БП [91].

Таким образом, на основании полученных на сегодняшний день данных можно сказать, что роль серотонина в регуляции цикла «сон-бодрствование» достаточно изучена — доказано увеличение его продукции во время бодрствования, и снижение в ходе медленного и быстрого сна. Однако все еще нет работ, посвященных нейрофармакологии серотонина при постинсультной гиперсомноленции, что оставляет возможность для новых исследований в этом направлении.

Гистамин

Гистаминергические (ГА) нейроны в ГМ сгруппированы в туберомаммилярное ядро (ТМЯ), таким образом локализуясь в области, которая является частью активирующей системы. По аналогии с НА нейронами голубого пятна, ГА нейроны дают начало диффузным проекциям к коре больших полушарий. Еще в ранних работах под руководством M. Jouvet исследователи установили, что разрушение или фармакологическая инактивация ТМЯ/всего заднего гипоталамуса вызвали ярко выраженную гиперсомнию, которая может быть объяснена потерей ГА нейронов [81]. Позднее R. Parmentier с соавторами (2002) в исследовании на мышах, нокаутированных по гену гистидиндекарбоксилазы, также установили важность ГА нейронов для реакции бодрствования [92, 81].

Полученные результаты были подтверждены в клинических исследованиях. Так, активирующий эффект ГА нейронов был косвенно установлен T. Atkin с соавторами (2018) в связи со снотворными эффектами антагонистов гистаминовых рецепторов [93]. Однако нужно помнить, что все препараты, повышающие медленноволновую активность, воздействуют не только на H1-рецепторы, но и на другие системы возбуждения, АХ-, ДА- и серотонинергические. Этот

фармакологический принцип полностью согласуется с тем, что нейромедиаторные системы взаимосвязаны и рассматривать их эффекты необходимо в совокупности [81]. Тем не менее, это не означает невозможности рассмотрения отдельных нейромедиаторов как потенциальных биомаркеров отдельных патологических процессов, и любая получаемая информация будет иметь диагностическое и прогностическое значение. Стоит отметить, что нами не были обнаружены исследования, в которых гистамин выступал бы в качестве потенциального биомаркера гиперсомноленции при сосудистых заболеваниях ГМ.

Заключение. Несмотря на множество проведенных фундаментальных и клинических исследований и большое количество накопленной информации о функционировании медиаторных систем цикла «сон-бодрствование», многие вопросы относительно роли конкретных нейротрансмиттеров, принимающих участие в реализации процессов сна и бодрствования, по-прежнему требуют уточнения. В процессе развития науки, появления новых диагностических методов, накапливались новые знания в области сомнологии, возникали новые теории и гипотезы. На сегодняшний день уже существуют модели NREM- и REM-сна, но дальнейшее изучение этого направления остается актуальным и перспективным. Оценивая возможности решения поставленных задач с точки зрения принципа диалектики, необходимо понимать, что либо возникнет новый подход, обеспечивающий революционный шаг в понимании физиологии сна и бодрствования, либо необходимо накопление знаний о механизмах работы этих систем, что может перевести понимание их функционирования в новое качество. На сегодняшний день весьма актуальной проблемой является диагностика гиперсомноленции у пациентов с ИИ. Поскольку эта группа расстройств бодрствования может быть не только следствием, но и доказанной причиной ИИ, крайне важно осуществлять поиск ранних лабораторных биомаркеров гиперсомноленции для осуществления как можно более ранних профилактических мероприятий. С учетом приведенных литературных данных, наиболее перспективными в этом отношении медиаторами являются орексины, глутамат, ГАМК, ацетилхолин, НА и ДА. Важность изучения именно этих лабораторных маркеров продиктована и самим острым периодом ИИ с присущим ему неврологическим дефицитом, который не всегда позволяет провести необходимые исследования, в том числе анкетирование по шкалам, полисомнографию и множественный тест латентности ко сну [5]. В настоящий момент существует всего несколько работ, направленных на решение этой задачи, что диктует необходимость дальнейших исследований и дает надежду на разработку некой диагностической системы для верификации нарушений сна и бодрствования у пациентов с ИИ, а также открывает новые возможности реабилитации после инсульта.

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.* ***Conflict of interest.*** *The author declares no conflict of interest.*

Финансирование. *Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-25-00766.* ***Financing.*** *The work is supported by the grant of the Russian Science Foundation № 22-25-00766.*

ORCID авторов / ORCID of authors

Терновых Иван Константинович/ Ternovykh Ivan Konstantinovich
https://orcid.org/0000-0002-0074-4021

Топузова Мария Петровна/Topuzova Mariya Petrovna
https://orcid.org/0000-0002-0175-3085

Портик Ольга Александровна/Portik Olga Aleksandrovna
https://orcid.org/0000-0002-6904-1746

Шустова Татьяна Алексеевна/Shustova Tat'yana Alekseevna
https://orcid.org/0000-0003-3343-7586

Дудникова Наталия Евгеньевна/ Dudnikova Nataliya Evgen'evna
https://orcid.org/0000-0002-2332-6121

Алексеева Татьяна Михайловна/ Alekseeva Tat'yana Mihayilovna
https://orcid.org/0000-0002-4441-1165

Литература/References

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol. 2003;2(1):43–53. https://doi.org/ 10.1016/s1474–4422 (03) 00266-7
2. Feigin VL, Varakin YY, Kravchenko MA, Piradov MA, Tanashyan MM, Gnedovskaya EV, Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Krishnamurthi R, Bhattacharjee R, Parmar P, Hussein T, Barker-Collo S. A new approach to stroke prevention in Russia. Hum Physiol. 2016;42:854–857. https://doi.org/10.1134/S0362119716080053
3. Pérez-Carbonell L, Bashir S. Narrative review of sleep and stroke. J Thorac Dis. 2020;12(Suppl 2): S176-S190. https://doi.org/10.21037/jtd-cus-2020–002
4. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH et al. Global and regional burden of firstever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet Glob Health. 2013;1(5):259–281. https://doi.org/10.1016/S2214–109X(13)70089–5
5. Терновых И.К., Алексеева Т.М., Коростовцева Л.С., Свиряев Ю.В., Гаврилов Ю.В. Гиперсомния и избыточная дневная сонливость при ишемическом инсульте. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):488–498. [Ternovykh IK, Alekseeva TM, Korostovtseva LS, Sviryaev YuV, Gavrilov Yu V. Hypersomnia and excessive daytime sleepiness in ischemic stroke. «Arterial'naya Gipertenziya». 2021;27(5):488–498. (In Russ.)] https://doi.org/10.18705/1607–419X-2021-27-5-488-498

6. Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L et al. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: A reappraisal by European experts. Sleep Med Rev. 2020;52:101306. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101306
7. Ding Q, Whittemore R, Redeker N. Excessive daytime sleepiness in stroke survivors: an integrative review. Biol Res Nurs. 2016;18(4):420–431. https://doi.org/10.1177/1099800415625285
8. Leppävuori A, Pohjasvaara T, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Insomnia in ischemic stroke patients. Cerebrovasc Dis. 2002;14(2):90–97. https://doi.org/10.1159/000064737
9. Ferre A, Ribó M, Rodríguez-Luna D, et al. Strokes and their relationship with sleep and sleep disorders. Neurologia. 2013;28(2):103–118. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.09.016
10. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1949;1(4):455–473.
11. Gompf HS, Anaclet C. The neuroanatomy and neurochemistry of sleep-wake control. Curr Opin Physiol. 2020;15:143–151. https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.12.012
12. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. Neuron. 2017;93(4):747–765. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.014
13. В.М. Ковальзон. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла "бодрствование-сон" — Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2011. — с. 239. [Koval'zon VM. Fundamentals of somnology: physiology and neurochemistry of the wake-sleep cycle — Moskva: Binom. Laboratoriya znanij, 2011. — p. 239. (In Russ.)].
14. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. Physiol Rev. 2012;92(3):1087–1187. https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2011
15. Wisden W, Yu X, Franks NP. GABA Receptors and the Pharmacology of Sleep. Handb Exp Pharmacol. 2019;253:279–304. https://doi.org/10.1007/164_2017_56
16. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. Prog Neurobiol. 2004;73(6):379–396. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.06.004
17. Lazarus M, Oishi Y, Bjorness TE, Greene RW. Gating and the Need for Sleep: Dissociable Effects of Adenosine A1 and A2A Receptors. Front Neurosci. 2019;13:740. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00740
18. Blanco-Centurion C, Xu M, Murillo-Rodriguez E, et al. Adenosine and sleep homeostasis in the Basal forebrain. J Neurosci. 2006;26(31):8092–8100. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2181–06.2006
19. Sakai K, Crochet S, Onoe H. Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical (REM) sleep. Arch Ital Biol. 2001;139(1–2):93–107.
20. Luppi PH, Peyron C, Fort P. Not a single but multiple populations of GABAergic neurons control sleep. Sleep Med Rev. 2017;32:85–94. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.03.002
21. Erickson ETM, Ferrari LL, Gompf HS, Anaclet C. Differential Role of Pontomedullary Glutamatergic Neuronal Populations in Sleep-Wake Control. Front Neurosci. 2019;13:755. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00755
22. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. Nature. 2006;441(7093):589–594. https://doi.org/10.1038/nature04767
23. Peever J, Fuller PM. The Biology of REM Sleep. Curr Biol. 2017;27(22): R 1237-R 1248. https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.10.026
24. Chen KS, Xu M, Zhang Z et al. A Hypothalamic Switch for REM and Non-REM Sleep. Neuron. 2018;97(5):1168–1176.e4. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.005
25. Kroeger D, Bandaru SS, Madara JC, Vetrivelan R. Ventrolateral periaqueductal gray mediates rapid eye movement sleep regulation by melanin-concentrating hormone neurons. Neuroscience. 2019;406:314–324. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.020
26. Luppi PH, Gervasoni D, Verret L et al. Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. J Physiol Paris. 2006;100(5–6):271–283. https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2007.05.006
27. Vanini G, Torterolo P. Sleep-Wake Neurobiology. Adv Exp Med Biol. 2021;1297:65–82. https://doi.org/10.1007/978-3-030-61663-2_5
28. Barchas JD, Lerner AB. Localization of melatonin in the nervous system. J Neurochem. 1964;11:489–491. https://doi.org/10.1111/j.1471–4159.1964.tb11608.x
29. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal?. FEBS J. 2006;273(13):2813–2838. https://doi.org/10.1111/j.1742–4658.2006.05322.x
30. Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more: occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites. Cell Mol Life Sci. 2008;65(13):2001–2018. https://doi.org/10.1007/s00018–008–8001-x
31. Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. FASEB J. 2004;18(3):537–539. https://doi.org/10.1096/fj.03–0694fje
32. Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Пятин В.Ф., Сергеева М.С., Антипов О.И. Мелатонин — известные и новые области клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017;117(4–2):74–78. [Zakharov AV, Khivintseva EV, Pytin VF, Sergeeva MS, Antipov OI. Melatonin — known problems and perspectives of clinical usage. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2017;117(4–2):74–78. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/jnevro20171174274–78
33. Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB et al. Measuring melatonin in humans. J Clin Sleep Med. 2008;4(1):66–69.
34. Blazejova K, Illnerova H, Hajek I, Nevsimalova S. Circadian rhythm in salivary melatonin in narcoleptic patients. Neurosci Lett. 2008;437(2):162–164. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.076
35. Videnovic A, Noble C, Reid KJ et al. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. JAMA Neurol. 2014;71(4):463–469. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6239
36. Landzberg D, Trotti LM. Is Idiopathic Hypersomnia a Circadian Rhythm Disorder? Curr Sleep Med Rep. 2019;5(4):201–206. https://doi.org/10.1007/s40675–019–00154-x
37. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(1):322–327. https://doi.org/10.1073/pnas.95.1.322
38. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998;92(4):573–585. https://doi.org/10.1016/S0092–8674 (00) 80949-6
39. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. Lancet. 2000;355(9197):39–40. https://doi.org/10.1016/S0140–6736 (99) 05582-8

40. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. Neuron. 2000;27(3):469–474. https://doi.org/10.1016/S 0896–6273 (00) 00058-1
41. Peyron C, Faraco J, Rogers W et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. Nat Med. 2000;6(9):991–997. https://doi.org/10.1038/79690
42. Brisbare-Roch C, Dingemanse J, Koberstein R et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. Nat Med. 2007;13(2):150–155. https://doi.org/10.1038/nm1544
43. Taheri S, Mahmoodi M, Opacka-Juffry J, Ghatei MA, Bloom SR. Distribution and quantification of immunoreactive orexin A in rat tissues. FEBS Lett. 1999;457(1):157–161. https://doi.org/10.1016/s0014–5793 (99) 01030-3
44. Håkansson M, de Lecea L, Sutcliffe JG, Yanagisawa M, Meister B. Leptin receptor- and STAT3-immunoreactivities in hypocretin/orexin neurones of the lateral hypothalamus. J Neuroendocrinol. 1999;11(8):653–663. https://doi.org/10.1046/j.1365–2826.1999.00378.x
45. Milbank E, López M. Orexins/Hypocretins: Key Regulators of Energy Homeostasis. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:830. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00830
46. Li Y, Gao XB, Sakurai T, van den Pol AN. Hypocretin/Orexin excites hypocretin neurons via a local glutamate neuron-A potential mechanism for orchestrating the hypothalamic arousal system. Neuron. 2002;36(6):1169–1181. https://doi.org/10.1016/s0896–6273 (02) 01132-7
47. Shen YC, Sun X, Li L, Zhang HY, Huang ZL, Wang YQ. Roles of Neuropeptides in Sleep-Wake Regulation. Int J Mol Sci. 2022;23(9):4599. https://doi.org/10.3390/ijms23094599
48. Torrealba F, Yanagisawa M, Saper CB. Colocalization of orexin a and glutamate immunoreactivity in axon terminals in the tuberomammillary nucleus in rats. Neuroscience. 2003;119(4):1033–1044. https://doi.org/10.1016/s0306–4522 (03) 00238-0
49. Heiss JE, Yamanaka A, Kilduff TS. Parallel Arousal Pathways in the Lateral Hypothalamus. eNeuro. 2018;5(4): ENEURO.0228–18.2018. https://doi.org/10.1523/ENEURO.0228–18.2018
50. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. Arch Neurol. 2002;59(10):1553–1562. https://doi.org/10.1001/archneur.59.10.1553
51. Golden EC, Lipford MC. Narcolepsy: Diagnosis and management. Cleve Clin J Med. 2018;85(12):959–969. https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.17086
52. Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74(12):1667–1673. https://doi.org/10.1136/jnnp.74.12.1667
53. Coelho FM, Pradella-Hallinan M, Pedrazzoli M et al. Traditional biomarkers in narcolepsy: experience of a Brazilian sleep centre. Arq Neuropsiquiatr. 2010;68(5):712–715. https://doi.org/10.1590/s0004–282x2010000500007
54. Pérez-Carbonell L, Leschziner G. Clinical update on central hypersomnias. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 1): S 112-S 123. https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.161
55. Omori Y, Kanbayashi T, Imanishi A et al. Orexin/hypocretin levels in the cerebrospinal fluid and characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1 with excessive daytime sleepiness. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018;14:451–457. https://doi.org/10.2147/NDT.S 158651
56. Poryazova R, Benninger D, Waldvogel D, Bassetti CL. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: characteristics and determinants. Eur Neurol. 2010;63(3):129–135. https://doi.org/10.1159/000276402
57. Gan J, Chen Z, Han J et al. Orexin-A in Patients With Lewy Body Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:765701. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.765701
58. Kotan D, Deniz O, Aygul R, Yildirim A. Acute cerebral ischaemia: relationship between serum and cerebrospinal fluid orexin-A concentration and infarct volume. J Int Med Res. 2013;41(2):404–409. https://doi.org/10.1177/0300060513477002
59. Xu D, Kong T, Cheng B et al. Orexin-A alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis. Mol Med Rep. 2021;23(4):266. https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11905
60. Бонь Е. И. Характеристика медиаторов и модуляторов, их биологическая роль в функционировании нервной системы. Вестник НовГУ. 2021;1(122):6–14. [Bon' EI. Characteristics of mediators and modulators, their biological role in the functioning of the nervous system. Vestnik NovGU. 2021;1(122):6–14. (In Russ.)].
61. Spiering MJ. The discovery of GABA in the brain. J Biol Chem. 2018;293(49):19159–19160. https://doi.org/10.1074/jbc.CL118.006591
62. Ganguly K, Schinder AF, Wong ST, Poo M. GABA itself promotes the developmental switch of neuronal GABAergic responses from excitation to inhibition. Cell. 2001;105(4):521–532. https://doi.org/10.1016/s0092–8674 (01) 00341-5
63. Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. Physiol Rev. 2007;87(4):1215–1284. https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2006
64. Yu X, Li W, Ma Y et al. GABA and glutamate neurons in the VTA regulate sleep and wakefulness. Nat Neurosci. 2019;22(1):106–119. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0288-9
65. Chen CR, Zhong YH, Jiang S et al. Dysfunctions of the paraventricular hypothalamic nucleus induce hypersomnia in mice. Elife. 2021;10:e69909. https://doi.org/10.7554/eLife.69909
66. Wang Z, Zhong YH, Jiang S, Qu WM, Huang ZL, Chen CR. Case Report: Dysfunction of the Paraventricular Hypothalamic Nucleus Area Induces Hypersomnia in Patients. Front Neurosci. 2022;16:830474. https://doi.org/10.3389/fnins.2022.830474
67. Rönnbäck L, Johansson B. Long-Lasting Pathological Mental Fatigue After Brain Injury-A Dysfunction in Glutamate Neurotransmission? Front Behav Neurosci. 2022;15:791984. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.791984
68. Kim J, Guo L, Hishinuma A et al. Recovery of consolidation after sleep following stroke-interaction of slow waves, spindles, and GABA. Cell Rep. 2022;38(9):110426. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110426
69. He WM, Ying-Fu L, Wang H, Peng YP. Delayed treatment of α5 GABAA receptor inverse agonist improves functional recovery by enhancing neurogenesis after cerebral ischemia-reperfusion injury in rat MCAO model. Sci Rep. 2019;9(1):2287. https://doi.org/10.1038/s41598-019-38750-0
70. Jouvet M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. Ergeb Physiol. 1972;64:166–307. https://doi.org/10.1007/3–540–05462–6_2
71. Chen J, Cheuk IWY, Shin VY, Kwong A. Acetylcholine receptors: Key players in cancer development. Surg Oncol. 2019;31:46–53. https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.09.003

72. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. Physiol Rev. 2012;92(3):1087–1187. https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2011
73. Oz O, Matityahu L, Mizrahi-Kliger A et al. Non-uniform distribution of dendritic nonlinearities differentially engages thalamostriatal and corticostriatal inputs onto cholinergic interneurons. Elife. 2022;11: e76039. https://doi.org/10.7554/eLife.76039
74. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. Prog Neurobiol. 1997;52(1):27–78. https://doi.org/10.1016/s0301–0082 (96) 00070-6
75. Xu M, Chung S, Zhang S et al. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. Nat Neurosci. 2015;18(11):1641–1647. https://doi.org/10.1038/nn.4143
76. Irmak SO, de Lecea L. Basal forebrain cholinergic modulation of sleep transitions. Sleep. 2014;37(12):1941–1951. https://doi.org/10.5665/sleep.4246
77. Anaclet C, Pedersen NP, Ferrari LL et al. Basal forebrain control of wakefulness and cortical rhythms. Nat Commun. 2015;6:8744. https://doi.org/10.1038/ncomms9744
78. Pak VM, Dai F, Keenan BT, Gooneratne NS, Pack AI. Lower plasma choline levels are associated with sleepiness symptoms. Sleep Med. 2018;44:89–96. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.10.004
79. Jones BE, Bobillier P, Pin C, Jouvet M. The effect of lesions of catecholamine-containing neurons upon monoamine content of the brain and EEG and behavioral waking in the cat. Brain Res. 1973;58(1):157–177. https://doi.org/10.1016/0006–8993 (73) 90830-5
80. Van Egroo M, Koshmanova E, Vandewalle G, Jacobs HIL. Importance of the locus coeruleus-norepinephrine system in sleep-wake regulation: Implications for aging and Alzheimer's disease. Sleep Med Rev. 2022;62:101592. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101592
81. Jones BE. Arousal and sleep circuits. Neuropsychopharmacology. 2020;45(1):6–20. https://doi.org/10.1038/s41386-019-0444-2
82. Knie B, Mitra MT, Logishetty K, Chaudhuri KR. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. CNS Drugs. 2011;25(3):203–212. https://doi.org/10.2165/11539720-000000000-00000
83. Lu J, Jhou TC, Saper CB. Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. J Neurosci. 2006;26(1):193–202. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2244–05.2006
84. Grady FS, Boes AD, Geerling JC. A Century Searching for the Neurons Necessary for Wakefulness. Front Neurosci. 2022;16:930514. https://doi.org/10.3389/fnins.2022.930514
85. Eban-Rothschild A, Rothschild G, Giardino WJ, Jones JR, de Lecea L. VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep-wake behaviors. Nat Neurosci. 2016;19(10):1356–1366. https://doi.org/10.1038/nn.4377
86. McGinty DJ, Harper RM. Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. Brain Res. 1976;101(3):569–575. https://doi.org/10.1016/0006–8993 (76) 90480-7
87. Courtiol E, Menezes EC, Teixeira CM. Serotonergic regulation of the dopaminergic system: Implications for reward-related functions. Neurosci Biobehav Rev. 2021;128:282–293. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.022
88. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. J Vet Pharmacol Ther. 2008;31(3):187–199. https://doi.org/10.1111/j.1365–2885.2008.00944.x
89. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. Annu Rev Med. 2009;60:355–366. https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802
90. Wisor J. Modafinil as a catecholaminergic agent: empirical evidence and unanswered questions. Front Neurol. 2013;4:139. https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00139
91. Wilson H, Giordano B, Turkheimer FE, Chaudhuri KR, Politis M. Serotonergic dysregulation is linked to sleep problems in Parkinson's disease. Neuroimage Clin. 2018;18:630–637. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.03.001
92. Parmentier R, Ohtsu H, Djebbara-Hannas Z, Valatx JL, Watanabe T, Lin JS. Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. J Neurosci. 2002;22(17):7695–7711. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22–17–07695.2002
93. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. Pharmacol Rev. 2018;70(2):197–245. https://doi.org/10.1124/pr.117.014381