

ВОЗМОЖНЫЕ НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕФИЦИТА ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ФАЗЫ СНА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© 2017 г. И. Г. Силькис*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия*

Поступила в редакцию 03.10.2016 г.

С учетом известных экспериментальных данных о характерных для болезни Альцгеймера (БА) морфологических и нейрохимических изменениях в нейронных цепях, участвующих в возникновении парадоксального сна (ПС), а также проведенного анализа влияния нейромодуляторов на функционирование этих цепей, выдвинуто предположение, что в основе дефицита ПС при БА лежат следующие механизмы: 1) из-за сниженной активности холинергических клеток педункулопонтинного и латеродорзального тегментальных ядер (ППЯ и ЛТЯ), а также плотности холинорецепторов, активность наружного коленчатого тела и затылочной коры недостаточна для генерации характерных для ПС понтинно-геникуло-затылочных (РГО) волн; 2) вследствие уменьшенного воздействия холинергических нейронов ППЯ и ЛДЯ на ГАМКергические интернейроны, проецирующиеся на серотонинергические и норадренергические клетки, активность последних полностью не ингибируется, как должно быть при ПС; 3) из-за сниженной активности холинергических клеток базального ядра переднего мозга, которые возбуждают нейроны, выделяющие меланин-концентрирующий гормон, его концентрация недостаточна для перехода в состояние сна; 4) вследствие повышенной концентрации орексина увеличивается активность гистаминергических клеток и снижается активность нейронов, выделяющих меланин-концентрирующий гормон. Из проведенного анализа следует, что поскольку препараты, искусственно увеличивающие концентрацию ацетилхолина, которые обычно используются для лечения пациентов с БА, могут привести к повышению активности орексинергических клеток, они должны препятствовать появлению ПС. Выдвигается гипотеза о том, что для появления ПС при БА целесообразно использовать микроstimуляцию ППЯ, которая должна способствовать снижению активности серотонинергических, норадренергических и гистаминергических клеток, а также появлению РГО волн и гиппокампальной тета-активности. Благодаря этому, у пациентов с БА могут улучшаться условия для консолидации памяти. Такую микроstimуляцию следует проводить в ночное время по определенной программе.

Ключевые слова: парадоксальный сон, болезнь Альцгеймера, ацетилхолин, понтинно-геникуло-затылочные (РГО) волны, модуляция синаптической передачи

DOI: 10.7868/S1027813317020133

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ:

БА – болезнь Альцгеймера;
ВПСП – вызванные постсинаптические потенциалы;
ДЯШ – дорзальное ядро шва;
ЛДЯ – латеродорзальное тегментальное ядро;
МВС – медленноволновой сон;
МКГ – меланин-концентрирующий гормон;
МКГН – нейроны, экспрессирующие МКГ;
НКТ – наружное коленчатое тело;
ППЯ – педункулопонтинное ядро;
ПС – парадоксальный сон;
ТПСТ – тормозные постсинаптические токи;
ХНС – холинергические нейроны;

РГО-волны – понтинно-геникуло-затылочные волны.

Нарушения сна являются важным признаком нейродегенеративных заболеваний и наблюдаются иногда даже раньше других неврологических симптомов [1]. Обнаружено, что нарушения сна при болезни Альцгеймера (БА) не только возникают до проявлений когнитивного дефицита, но и могут оказывать влияние на симптомы и течение болезни [2]. Проблемы со сном наблюдаются у 25–45% пациентов с БА [3–5]. По сравнению со здоровыми пожилыми людьми у пациентов с БА нарушается структура сна, уменьшается его общая продолжительность и эффективность [6, 7]. У пациентов с БА фазы парадоксального сна (ПС) появляются реже, чем в контрольной группе [7–9], уменьшается, а иногда и вообще исчезает медленноволновой сон (МВС) [5]. Также наблюда-

* Адресат для корреспонденции: 117865 Москва, ул. Бултерова, д. 5а; тел.: (495) 789-38-52, доб. 20-76, e-mail: isa-silkis@mail.ru.

Влияние нейромодуляторов на выраженность длительной потенциации и депрессии возбудительных и тормозных входов к тормозным клеткам и к клеткам-мишеням

Нейро-модулятор	Типы рецепторов	Тип G-белка*	Влияние активации рецепторов на модификацию					
			возбудительных входов к клетке-мишени или к интернейрону		тормозных входов к клетке-мишени		возбудительных входов к клетке-мишени в присутствии "сильного" тормозного входа	
			на ДП	на ДД	на ДПт	на ДДт	на ДП	на ДД
(Никотин)	$\alpha\#$	Ca^{2+}	↑	↓	↑	↓	↓	↑
Ацетилхолин	M_1, M_3	$G_{q/11}$	↑	↓	↑	↓	↓	↑
(Мускарин)	M_2, M_4	$G_{i/o}$	↓	↑	↓	↑	↑	↓
Орексин	ОХ-А	$G_{q/11}$	↑	↓	↑	↓	↓	↑
	ОХ-В	$G_{q/11}$	↑	↓	↑	↓	↓	↑
МКГ	МСН1	$G_{i/o}$	↓	↑	↓	↑	↑	↓
Гистамин	H1	$G_{q/11}$	↑	↓	↑	↓	↓	↑
	H2	G_s	↑	↓	↑	↓	↓	↑
	H3	$G_{i/o}$	↓	↑	↓	↑	↑	↓

Все подтипы рецепторов данного типа. Стрелки вверх и вниз – увеличение и уменьшение выраженности длительной потенциации (ДП) или депрессии (ДД) возбуждения или торможения (ДПт и ДДт). $G_{i/o}$ – цАМФ↓, G_s – цАМФ↑; $G_{q/11}$ – ИнФ₃/диацилглицерол↑; МКГ – меланин-концентрирующий гормон. * Использованы данные из Trends Pharmacol. Sci. 1997. V. 18. Suppl. 1. Tips receptor and ion channel nomenclature. Инактивация рецепторов приводит к противоположным эффектам.

Холинергическое воздействие на нейроны голубого пятна и ДЯШ реализуется через мускариновые и никотиновые рецепторы, располагающиеся как на тормозных интернейронах, так и на их клетках-мишенях (рис. 1). Ранее нами были предложены унифицированные правила модуляции синаптической передачи, которые были использованы при анализе влияния некоторых нейромодуляторов на характеристики парадоксального сна и цикла сон–бодрствование [16, 17]. Применение этих правил к рассматриваемым в настоящей работе нейромодуляторам, участвующим в регуляции цикла сон–бодрствование, представлены в таблице. В соответствии с этими правилами показано, например, что агонист мускариновых рецепторов карбахол, способствуя увеличению активности ГАМКергических интернейронов в ДЯШ, может усиливать ингибирование серотонинергических клеток. Кроме того, ацетилхолин может увеличивать активность ГАМКергических нейронов через никотиновые $\alpha 7$ -рецепторы, увеличивая частоту тормозных постсинаптических токов (ТПСТ) в 72% серотонинергических клеток ДЯШ [18]. Предполагают, что в состоянии покоя при бодрствовании и в начале периодов ПС, когда уровень ацетилхолина ниже, чем при активном бодрствовании, преобладает ингибирующий эффект от воздействия на никотиновые и мускариновые рецепторы на ГАМКергических интернейронах ДЯШ [19]. При высокой частоте срабатывания холинергических нейронов или при их пачечном срабатывании, ассоциируемом с вниманием при бодрствовании,

преобладает непосредственное возбуждающее действие ацетилхолина на серотонинергические клетки через никотиновые рецепторы [19]. С учетом того, что при БА число $\alpha 7$ -рецепторов меньше, чем в норме [20], это может являться одной из причин того, что ГАМКергические интернейроны ДЯШ возбуждаются недостаточно сильно для подавления активности серотонинергических клеток до уровня, характерного для ПС. В голубом пятне ацетилхолин через мускариновые рецепторы также активизирует ГАМКергические интернейроны, что приводит к ингибированию адренергических клеток и увеличению длительности ПС [21]. Убывание активности норадренергических клеток во время МВС и прекращение их активности при ПС связывают с усилением ГАМК-торможения во время МВС и ПС [22].

Кроме того, холинергические нейроны ППЯ и латеродорзального тегментального ядра (ЛДЯ) через рецепторы разных типов влияют на активность участвующего в регуляции цикла сон/бодрствование латерального гипоталамуса, в котором располагаются нейроны, экспрессирующие меланин-концентрирующий гормон (МКГ) и орексин А (гипокретин 1) (рис. 2) [23, 24]. В частности, на орексинергических нейронах, в отличие от нейронов, экспрессирующих МКГ (МКГН), располагаются никотиновые $\alpha 4$ рецепторы [25]. На них имеются и мускариновые рецепторы разных типов. Например, холинергические нейроны ППЯ и ЛДЯ способствуют активации орексинергических нейронов через М3 рецепторы [26]. Агонист мускариновых рецепторов карбахол усили-

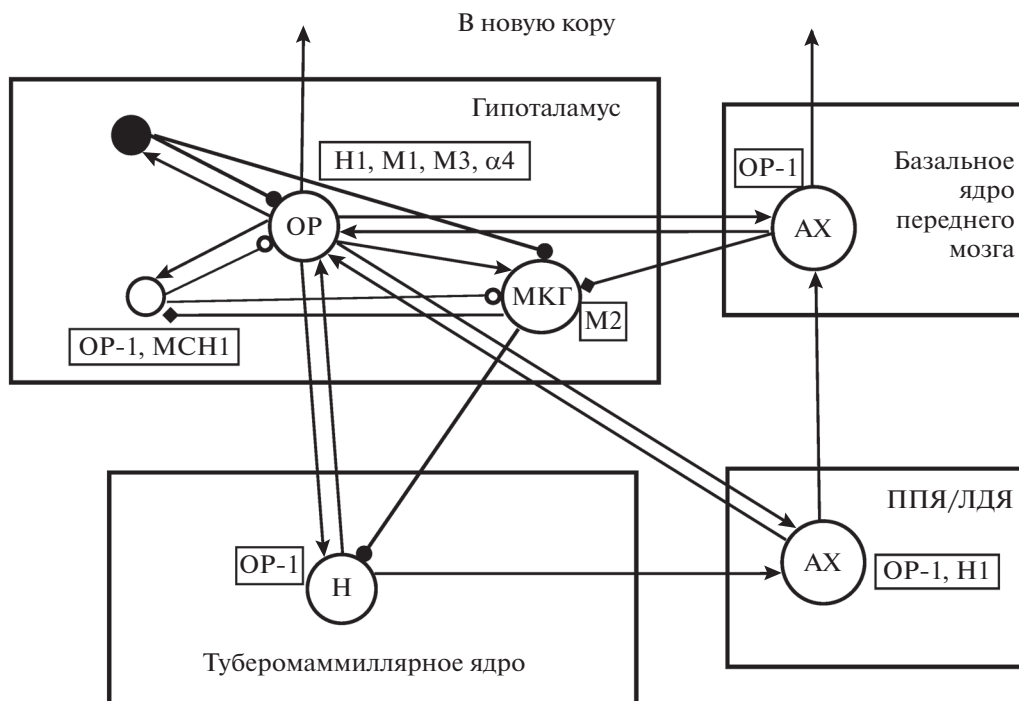


Рис. 2. Взаимозависимая модуляция активности нейронов латерального гипоталамуса, туберомамиллярного ядра и базального ядра переднего мозга. Большие белые кружки — модуляторные нейроны; белые и черные кружки среднего размера — глутаматергические и ГАМКергические нейроны, ОР — орексин; МКГ — меланин-концентрирующий гормон; Н — гистамин; линии с маленькими белыми кружками — возбуждающие синаптические входы. В рамках возле нейронов представлены типы экспрессируемых ими рецепторов. Остальные обозначения как на рис. 1.

вал возбуждение орексинергических клеток и уменьшал активность МКГН за счет постсинаптических эффектов [27]. Из предложенных нами правил модуляции синаптической передачи [17], следует, что снижение активности МКГН могло быть вызвано депрессией возбуждения этих нейронов за счет воздействия на М2 рецепторы. У нокаутных мышей с отсутствием МКГ наблюдались уменьшение времени пребывания в стадии ПС и низкая сонливость [28]. Холинергические нейроны ППЯ и ЛДЯ иннервируют и холинергические нейроны базального переднего мозга [29] (рис. 2).

За счет воздействия на активность нейронов гипоталамуса, ацетилхолин может опосредованно влиять на многие структуры, поскольку рецепторы для МКГ и орексина А найдены не только в областях, участвующих в регуляции цикла сон-бодрствование, но и в коре, миндалине и стволе мозга, а также на холинергических нейронах базального переднего мозга [27, 30–32]. Через связанные с $G_{i/o}$ -белками МКГ-1 рецепторы осуществляется ингибирующее влияние МКГН на активность глутаматергических и ГАМКергических интернейронов гипоталамуса [33], а потенцирующее действие орексина реализуется через два типа связанных с $G_{q/11}$ -белками орексиновых рецепторов. Активация МКГ-1 рецепторов способствовала уменьшению частоты миниатюрных вызванных постсинаптических потенциалов (ВПСП)

в орексинергических нейронах, тогда как орексин приводил к увеличению этих ВПСП [34].

Нейроны латерального гипоталамуса, в свою очередь, посылают аксоны обратно в ППЯ и ЛДЯ [35–37]. Показано, что орексин приводит к длительному увеличению возбуждения холинергических и других клеток ЛДЯ [38]. При введении гипокретина 1 в ЛДЯ увеличивалось время в бодрствующем состоянии и значительно снижалось время активного сна за счет снижения количества (частоты) эпизодов сна, но не их длительности [39]. Кроме того, орексинергические нейроны оказывают действие на ППЯ/ЛДЯ через гистамин-ергические нейроны туберомамиллярного ядра [36, 40] (рис. 2). За счет воздействия на связанные с $G_{q/11}$ -белками Н1-рецепторы гистамин способствует увеличению фоновой активности нейронов ППЯ [41].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА В СТРУКТУРАХ, НЕЙРОНЫ КОТОРЫХ УЧАСТВУЮТ В РЕГУЛЯЦИИ ЦИКЛА СОН–БОДРСТВОВАНИЕ

При БА морфофункциональные изменения выявлены во многих структурах, включая латеральный гипоталамус и ППЯ, нейроны которых участвуют в регуляции цикла сон-бодрствования.

ние. При нейродегенеративных заболеваниях наблюдается дегенерация холинергических нейронов в компактной и латеральной частях ППЯ [42–45]. Следует отметить, однако, что число холинергических нейронов в ППЯ убывает и с возрастом, но это уменьшение не обязательно сопровождается неврологическими нарушениями [46]. Кроме того, при БА изменяется плотность холинорецепторов [47, 48]. При БА во всех исследованных областях мозга выявлено снижение экспрессии никотиновых рецепторов типов $\alpha 4\beta 2$ и $\alpha 7$ [20, 49–51]. Например, в новой коре потеря никотиновых рецепторов с большим сродством с агонистом наблюдалась у 20–50% пациентов с БА [52]. За счет ослабления холинергического входа в кору и снижения в ней плотности мускариновых M1-рецепторов, а также плотности никотиновых рецепторов, при БА уменьшается активность нейронов новой коры [53]. Детальные патолого-анатомические исследования выявили характерную для БА tau цитоскелетную патологию в разных областях ствола мозга, включая ППЯ, окуломоторную цепь ствола мозга, ДЯШ, голубое пятно, компактную часть черного вещества (ЧВк) [43]. Характерные для БА плашки и клубки волокон наблюдаются и в латеральном гипоталамусе, в котором располагаются клетки, экспрессирующие МКГ и орексин А [23, 24].

Принято считать, что ключевую роль в нарушении сна играют изменения концентраций нейромодуляторов, в частности, орексина [12]. Увеличение концентрации орексина, с которым связывают переход к бодрствованию, прерывание ПС и фрагментацию сна, в свою очередь, приводит к нарушению баланса других нейромодуляторов в цепях, регулирующих цикл сон–бодрствование [54]. У пациентов с БА, страдающих когнитивными нарушениями, фазы ПС появляются реже, чем в контроле. В ряде исследований показано, что при БА концентрация орексина чрезмерно увеличена и это увеличение коррелирует как с нарушением цикла сон–бодрствование, так и с когнитивным дефицитом [54, 55]. Повышенная концентрация орексина приводит к увеличению латентности засыпания, уменьшению эффективности сна и нарушению ПС даже на ранних стадиях БА [9, 56]. Во время сна орексинергические нейроны гипоталамуса находятся под действием увеличенного эндогенного ГАМК торможения, тогда как МКГН находятся под более слабым тормозным контролем [57], поэтому их активность высока. При ингибировании ГАМК торможения в латеральном гипоталамусе с помощью введения в него бикикуллина можно было уменьшить время нахождения в стадиях ПС и МВС и увеличить время бодрствования [57].

Однако авторами работы [58] не найдено различий в концентрации орексина у пациентов с БА и у здоровых контрольных испытуемых. Более того, имеются данные о том, что при БА число орек-

синергических клеток уменьшается на 40%, а концентрация орексина снижается на 14%, причем эти изменения начинают происходить еще до наступления болезни [59]. У двух таких пациентов с низкой концентрацией орексина наблюдалась повышенная дневная сонливость [59]. Кроме того, при низких уровнях орексина при БА наблюдается фрагментация состояния бодрствования [60]. Эти данные указывают на то, что при БА могут наблюдаться прямо противоположные нарушения цикла сон–бодрствование, как это отмечено во введении.

Есть некоторые свидетельства того, что при БА концентрация МКГ также меняется, причем эти изменения коррелируют с когнитивными нарушениями [61]. Известно, что во время сна активация МКГН возрастает [62]. Оптическая стимуляция МКГН или введение МКГ может увеличить время пребывания в состояниях МВС и ПС в течение ночи, когда мышцы обычно бодрствуют и когда орексинергическая система должна быть активна [63]. Оптическая стимуляция МКГН во время МВС также приводила к переходу в ПС, а стимуляция МКГ нейронов во время ПС сна приводила к увеличению пребывания в состоянии ПС сна до пробуждения [64]. Авторы вышеуказанной работы пришли к заключению, что МКГН способствуют ПС за счет их влияния на нейроны, относящиеся к системе бодрствования, и изменения концентраций других нейромодуляторов. Действительно, оптическая стимуляция МКГН приводит к выделению ГАМК и появлению в гистаминергических нейронах тормозных постсинаптических токов (ТПСТ), которые блокировались антагонистом ГАМКа рецепторов бикикуллином [64]. Это должно приводить к снижению концентрации гистамина. Показано, что небольшая часть МКГН (меньше 10%) сами могут ко-экспрессировать ГАМК и их аксонные окончания образуют ГАМКергические синапсы на своих мишенях – норадренергических нейронах голубого пятна [65].

Из классических исследований известно, что для выделения пептида необходим пачечный разряд нейрона, тогда как одиночных разрядов достаточно для выделения ГАМК или глутамата, которые являются ко-трансммиттерами соответственно МКГН и орексинергических нейронов [66, 67]. Регистрация активности отдельных МКГН показала, что при ПС они разряжаются с максимальной частотой, а во время МВС частота их разрядов мала [65]. Орексинергические нейроны разряжаются со средней частотой примерно 10 Гц (7–26 Гц), а МКГН с частотой 20 Гц (15–59 Гц). При оптогенетической стимуляции МКГН или орексинергических нейронов с частотой 1 Гц эффектов не наблюдалось, они появлялись только при стимуляции с частотой 10–20 Гц [62, 64, 68]. Известно, что МКГН реципрокно через интернейроны связаны с орексинергическими нейронами (рис. 2) и подавляют активность последних [34], тем самым препятствуя переходу к

бодрствованию. Хотя срабатывание орексинергических клеток приводило к ингибированию срабатывания МКГН, которое блокировалось антагонистами орексинергических рецепторов, но в небольшом числе МКГН при аппликации орексина наблюдалось возбуждение [69]. Судя по этим данным, часть орексинергических клеток непосредственно возбуждает не только тормозные интернейроны, но и МКГН.

Нарушение функционирования системы, регулирующей концентрацию гистамина, также ассоциируется с нарушениями сна [70]. Примечательно, что с изменениями концентрации гистамина, как и со снижением уровня ацетилхолина, связывают когнитивные нарушения при БА [71]. За симптомы БА и изменения циркадного ритма могут быть ответственны и нарушения функционирования системы, регулирующей концентрацию мелатонина [72]. При ранних стадиях БА концентрация мелатонина уменьшена [73, 74] и продолжает уменьшаться по мере прогрессирования болезни [75].

УХУЖДЕНИЕ УСЛОВИЙ ДЛЯ ГЕНЕРАЦИИ ПОНТИЙНО-ГЕНИКУЛО-ЗАТЫЛОЧНЫХ ВОЛН ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

У человека, как и у животных, во время ПС и перед его появлением возникают понтийно-геникуло-затылочные волны (РГО-волны), которые частично ассоциируются с движениями глаз [76]. Характер влияния нейромодуляторов на генерацию спонтанных РГО-волн и, в частности, ацетилхолина, анализировался нами ранее [77]. За генерацию РГО-волн ответственны расположенные в ППЯ и ЛДЯ холинергические нейроны типа “РГО-on”, которые генерируют тонические разряды при бодрствовании и пачечные во время ПС [78]. На то, что в появлении РГО-волн участвуют никотиновые рецепторы, указывают результаты работы [79], в которой показано, что РГО-волны существенно подавляются при системном введении антагонистов никотиновых рецепторов. Не исключено, что характерная для БА потеря холинергических клеток в ППЯ и ЛДЯ может являться одной из причин затруднения возникновения характерных для ПС РГО-волн. В пользу такого предположения могут свидетельствовать данные о том, что при БА наблюдаются нарушения саккадических движений глаз [80], а саккадические движения глаз связаны с функционированием нейронов ППЯ [81]. Примечательно, что различия в дисфункции саккадических движений глаз может помочь отличить БА от деменции при других заболеваниях [80]. Эти данные указывают на специфичность таких изменений для БА.

Для возникновения РГО-волн необходимо создать необходимые условия для возбуждения нейронов наружного коленчатого тела (НКТ) и затылочной зрительной коры. Показано, что на возник-

новение РГО-волн влияет активация никотиновых рецепторов непосредственно на релейных клетках НКТ [82]. Кроме того, ацетилхолин может непосредственно усиливать активность большинства нейронов первичной зрительной коры на стимуляцию НКТ. Так, микроионофоретическая аппликация ацетилхолина в первичную зрительную кору приводила к увеличению ответов на стимуляцию НКТ у 74% исследованных клеток, а к уменьшению — только у 16% клеток [83]. Снижение ответов наблюдалось в основном у клеток с длинными ЛП [83], т.е. в более медленном зрительном пути. Эффект блокировался антагонистом мускариновых рецепторов атропином [83]. Из приведенных данных следует, что в основе ослабления активности нейронов НКТ и коры могут лежать характерные для БА низкая холинергическая иннервация структур и снижение плотности холинорецепторов. В свою очередь, это должно ухудшить условия для возникновения РГО-волн.

ГИПОТЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ УМЕНЬШЕНИЯ ВРЕМЕНИ ПРЕБЫВАНИЯ В СОСТОЯНИИ ПАРАДОКСАЛЬНОГО СНА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

С учетом изложенных выше экспериментальных данных о характере функционирования нейронов, участвующих в регуляции цикла сон–бодрствование и проведенного анализа функционирования нейронных сетей, участвующих в возникновении ПС, выдвигается гипотеза, что в основе уменьшения времени пребывания в состоянии ПС при БА лежат следующие механизмы.

1. Из-за гибели части холинергических клеток ППЯ и ЛДЯ, низкой концентрации ацетилхолина и уменьшения экспрессии холинорецепторов при БА, снижается активность нейронов НКТ и затылочной коры и затрудняется генерация характерных для ПС РГО волн.

2. При БА вследствие уменьшения холинергического воздействия со стороны нейронов ППЯ и ЛДЯ на ГАМКергические интернейроны, проецирующиеся на серотонинергические клетки ДЯШ и норадренергические клетки голубого пятна, серотонин и норадреналин продолжают выделяться, тогда как во время ПС концентрация этих нейромодуляторов должна быть чрезвычайно мала.

3. Поскольку активность орексинергических нейронов и МКГН меняется разнонаправленно, из-за повышения концентрации орексина при БА активность МКГН ингибируется, тогда как для перехода в состояние сна концентрация МКГН должна быть достаточно велика. Кроме того при БА активность МКГН снижается вследствие уменьшения активности холинергических клеток базального ядра переднего мозга, оказывающих на МКГН возбуждающее действие.

4. Из-за повышенной концентрации орексина при БА уменьшается концентрация мелатонина, а

также увеличивается активность гистаминергических клеток и повышается уровень гистамина, что препятствует переходу от бодрствования ко сну.

ИЗВЕСТНЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ПАРАДОКСАЛЬНОГО СНА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Известные из литературных источников данные об использовании различных веществ для лечения нарушений ПС у пациентов с БА являются противоречивыми. Например, имеются свидетельства того, что мелатонин и агонисты мелатониновых рецепторов значительно улучшали цикл сон–бодрствование и качество сна у пациентов с БА, а также эффективно исправляли нарушения ПС [12, 84–87]. Полагают, что у некоторых пациентов с нарушением ПС мелатонин может быть полезен для лечения как дополнительный препарат [88]. Однако некоторые исследователи не выявили какого-либо значимого эффекта от воздействия мелатонина на нарушения сна при БА [89].

Поскольку показано, что гистамин способствует переходу пачечных разрядов холинергических “PGO-on” клеток ППЯ и ЛДЯ (что необходимо для генерации PGO-волн) в тонические [12], можно предположить, что генерации PGO-волн будет способствовать использование антагонистов гистаминовых рецепторов. Роль новых антагонистов гистаминовых H3-рецепторов и обратных агонистов этих рецепторов для лечения нарушений регуляции сна при БА обсуждается в работах [90, 91]. Кроме того, для коррекции нарушений сна при БА следует нивелировать действие повышенной концентрации орексина. С этой целью могут использоваться антагонисты орексиновых рецепторов [12]. Примечательно, что антагонисты орексиновых рецепторов могут даже замедлять нейрпатологические процессы, ведущие к БА [92]. На животных показано, что активация МКГН ведет и к увеличению пребывания в ПС [93, 94], и к улучшению обучения и памяти [30].

Как уже указывалось, концентрация ацетилхолина повышена при бодрствовании, уменьшается при МВС и снова увеличивается при ПС. По-видимому, при БА концентрация ацетилхолина, выделяющегося в гипоталамусе из аксонов нейронов ППЯ и ЛДЯ недостаточна для достижения необходимого уровня возбуждения МКГН и подавления активности серотонинергических и норадренергических нейронов. Для лечения БА часто используют ингибиторы холинэстеразы, что способствует увеличению концентрации ацетилхолина. Показано, что в присутствии ингибитора холинэстеразы у пациентов с БА увеличивалось время пребывания в состоянии ПС и уменьшалась латентность ПС [95–97]. Однако описан случай, когда пожилому пациенту (88 лет) с БА на ночь давали ингибитор холинэстеразы (rivastigmine) и это приводило к поведенческим нарушениям во время

ПС сна (разговоры во сне, падение с кровати) [98]. Отмечено, что использовавшиеся в США до 2010 г. для лечения БА ингибиторы холинэстеразы (donepezil, galantamine, rivastigmine, tacrine) и антагонист глутаматных рецепторов (memantine) не оказывали эффективного воздействия [99].

Мы полагаем, что причиной недостаточной эффективности ингибиторов холинэстеразы, в частности, для восстановления ПС может являться то обстоятельство, что вызванное этими ингибиторами увеличение концентрации ацетилхолина может одновременно приводить к потенциации возбуждения орексинергических клеток за счет активации M1-рецепторов и к депрессии возбуждения МКГН за счет воздействия на M2-рецепторы (рис. 2). Кроме того, вследствие увеличения активности орексинергических клеток должно дополнительно усиливаться их ингибирующее воздействие на МКГН.

ВОЗМОЖНОСТЬ УВЕЛИЧЕНИЯ ВРЕМЕНИ ПРЕБЫВАНИЯ В СОСТОЯНИИ ПАРАДОКСАЛЬНОГО СНА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА ЗА СЧЕТ МИКРОСТИМУЛЯЦИИ ПЕДУНКУЛОПОНТИЙНОГО ЯДРА (ГИПОТЕЗА)

В связи с вышеизложенным выдвигается гипотеза о том, что вместо системного приема препаратов, приводящих к увеличению концентрации ацетилхолина одновременно в разных структурах мозга и разных нейронных цепях, для появления ПС у пациентов с БА может быть более полезной микроstimуляция ППЯ. В этом случае могут создаться условия для появления PGO-волн, а также должна снизиться активность орексинергических, серотонинергических и норадренергических клеток. Такая микроstimуляция должна быть кратковременной, периодической и осуществляться по заданной программе в ночное время.

Имеется ряд косвенных свидетельства в пользу выдвигаемой гипотезы. То, что избирательная оптогенетическая активация холинергических нейронов ППЯ и ЛДЯ во время МВС достаточна для индукции ПС сна, показано на мышах [100]. Поскольку при этом увеличивалось число эпизодов ПС сна, но не их продолжительность, было высказано предположение, что нейроны ППЯ и ЛДЯ инициируют возникновение парадоксальной фазы сна, но не ее поддержание [100]. Авторы указанной работы предположили также, что степень выраженности ПС осуществляется другой группой нейронов, возможно, расположенной в ретикулярной формации.

Нами не найдено данных об использовании микроstimуляции ППЯ для восстановления ПС сна у пациентов с БА. Недавно выдвинуто только предположение о том, что стимуляция ППЯ может применяться для лечения когнитивных нарушений при БА [101]. В настоящее время микроstimуляция ППЯ иногда используется для лечения двигатель-

ных нарушений при болезни Паркинсона (БП) [102, 103]. При этом у пациентов с БП наблюдалось и увеличение времени нахождения в фазе ПС [104, 105]. Отмечено, что при включенной микростимуляции ППЯ у пациентов с БП время нахождения в фазе ПС было вдвое больше, чем при выключенной стимуляции, а другие фазы сна заметно не изменялись [106]. Стимуляция ППЯ у пациентов с БП не только улучшала характеристики сна в ночное время, но и значительно устраняла повышенную дневную сонливость [107]. Микроинъекции глутамата в ППЯ также дозо-зависимо увеличивали общее время пребывания в состоянии ПС, тогда как дальнейшее увеличение дозы глутамата приводило к переходу в состояние бодрствования [108, 109]. Продолжительность пребывания в состоянии ПС увеличивалась и в результате электрической стимуляции ЛДЯ [110]. Повреждение ППЯ и ЛДЯ, наоборот, прерывало ПС [111, 112].

С целью получения свидетельств в пользу выдвигаемой гипотезы требуется проведение специальных исследований. Они должны показать, что у пациентов с БА, у которых нарушен ПС, не генерируются PGO волны. Требуется также получить дополнительные данные о том, что только у таких пациентов с БА концентрация МКГ мала, а концентрация орексина велика. При других нарушениях сна у пациентов с БА, например, при повышенной дневной сонливости, могут наблюдаться противоположные изменения концентраций указанных нейромодуляторов, как это характерно для болезни Паркинсона [см. 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом известных экспериментальных данных и проведенного анализа функционирования нейронных сетей, участвующих в возникновении парадоксального сна (ПС), выдвинуто предположение, что в основе дефицита ПС при болезни Альцгеймера (БА) лежат следующие факторы.

1. Уменьшена активность холинергических клеток педункулопонтинного и латеродорзального тегментальных ядер (ППЯ и ЛТЯ), а также плотность холинорецепторов, вследствие чего снижена активность наружного коленчатого тела и затылочной коры и не генерируются характерные для ПС понтинно-геникуло-затылочные (PGO) волны.

2. Уменьшено воздействие холинергических нейронов ППЯ и ЛДЯ на ГАМКергические интернейроны, проецирующиеся на серотонинергические клетки дорзального ядра шва и норадренергические клетки голубого пятна, вследствие чего активность последних полностью не ингибируется, как должно быть при ПС.

3. Уменьшена активность холинергических клеток базального ядра переднего мозга, которые возбуждают нейроны, выделяющие меланин-концентрирующий гормон, что приводит к снижению его концентрации.

4. Повышена концентрация орексина, что способствует увеличению активности гистаминергических клеток, а также снижению активности нейронов, выделяющих меланин-концентрирующий гормон.

Из проведенного анализа следует, что поскольку обычно используемые для лечения пациентов с БА препараты, искусственно увеличивающие концентрацию ацетилхолина, могут привести к повышению активности клеток, выделяющих орексин, они должны препятствовать появлению ПС. Нами выдвигается гипотеза о том, что для появления ПС при БА целесообразно использовать микростимуляцию ППЯ, поскольку она может способствовать снижению активности серотонинергических, норадренергических и гистаминергических клеток, а также появлению PGO волн. Такая микростимуляция должна осуществляться в ночное время по определенной программе.

С учетом того, что у многих пациентов с БА существенно нарушается ПС и МВС, обращает на себя внимание тот факт, что выявлена значительная корреляция между наличием этих нарушений и когнитивным дефицитом [113]. Недавно получены убедительные экспериментальные свидетельства того, что даже у здоровых животных дефицит ПС приводит к нарушениям контекстуальной памяти [114]. Авторы указанной работы показали, что оптогенетическое блокирование разрядов ГАМКергических нейронов медиальной перегородки только в периоды ПС, позволившее им специфически подавлять тета-ритм во время ПС без особых нарушений самого сна, приводит к “стиранию” результатов ранее проведенного обучения изучению объектов в пространстве, а также нарушает оборонительное обучение, в котором болевой стимул подавался в определенном пространственном окружении. Оптогенетическое блокирование разрядов этих же нейронов в других функциональных состояниях не оказывало влияния на пространственную память [114]. Следует отметить, что в возникновении гиппокампадного тета-ритма участвуют и холинергические нейроны медиальной перегородки, проецирующиеся в зубчатую извилину и поле СА3 гиппокампа. Ацетилхолин непосредственно модулирует эффективность возбуждательных и тормозных входов к гиппокампальным нейронам, а также влияет на выделение нейромедиаторов из холинергических, ГАМКергических и глутаматергических терминалей, воздействуя на пресинаптические M2/M4-рецепторы [115, 116]. Имеются указания на то, что в генерации тета-ритма участвуют не только связи между медиальной перегородкой и гиппокампом, но и внутригиппокампальные цепи, особенно в поле СА3 [117]. Генерацию этих тета-осцилляций могла запускать активация никотиновых $\alpha 7$ -рецепторов, тогда как антагонисты ГАМКа и глутаматных рецепторов их подавляли [117]. Поскольку при БА экспрессия никотиновых рецепторов, включая $\alpha 7$ рецепторы, снижена во всех областях мозга [20, 49–51], естественно предположить, что дополнительная акти-

вазия нейронов медиальной перегородки может способствовать восстановлению тета-ритма при БА. Стимуляция ППЯ должна увеличивать возбуждение этих нейронов, так как ППЯ проецируется в таламическое ядро реуниенс [118], клетки которого возбуждают нейроны медиальной перегородки [119]. То, что активация ППЯ приводит к генерации и поддержанию гиппокампаляного тета-ритма, показано экспериментально [120, 121]. С учетом вышеизложенного, не исключено, что микростимуляция ППЯ, вызывая ПС и появление тета-активности, будет способствовать созданию благоприятных условий для консолидации памяти при БА.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 16-15-10403.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hauw J.J., Hausser-Hauw C., De Girolami U., Hasboun D., Seilhean D. // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2011. V. 70. № 4. P. 243–252.
- Busche M.A., Kekuš M., Förstl H. // Nervenarzt. 2016. Jun 1.
- Cipriani G., Lucetti C., Danti S., Nuti A. // Psychogeriatrics. 2015. V. 15. № 1. P. 65–74.
- Moran M., Lynch C.A., Walsh C., Coen R., Coakley D., Lawlor B.A. // Sleep Med. 2005. V. 6. № 4. P. 347–352.
- Vecchierini M.F. // Psychol. Neuropsychiatr. Vieil. 2010. V. 8. № 1. P. 15–23.
- Hot P., Rauchs G., Bertran F., Denise P., Desgranges B., Clochon P., Eustache F. // Biol. Psychol. 2011. V. 87. № 3. P. 334–339.
- Savaskan E. // Z. Gerontol. Geriatr. 2015. V. 48. № 4. P. 312–317.
- Cooke J.R., Liu L., Natarajan L., He F., Marler M., Lored J.S., Corey-Bloom J., Palmer B.W., Greenfield D., Ancoli-Israel S. // Behav. Sleep Med. 2006. V. 4. № 4. P. 219–227.
- Liguori C., Nuccetelli M., Izzj F., Sancesario G., Romigi A., Martorana A., Amoroso C., Bernardini S., Marciani M.G., Mercuri N.B., Placidi F. // Neurobiol. Aging. 2016. V. 40. P. 120–126.
- Vitiello M.V., Borson S. // CNS Drugs. 2001. V. 15. № 10. P. 777–796.
- Zhang B., Veasey S.C., Wood M.A., Leng L.Z., Kaminski C., Leight S., Abel T., Lee V.M., Trojanowski J.Q. // Am. J. Pathol. 2005. V. 167. № 5. P. 1361–1369.
- Urrestarazu E., Iriarte J. // Nat. Sci. Sleep. 2016. V. 14. № 8. P. 21–33.
- Zeitger J.M. // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2013. V. 119. P. 137–154.
- O'Malley M.W., Datta S. // Indian J. Sleep Med. 2013. V. 8. № 2. P. 58–66.
- Datta S., Spoley E.E., Mavanji V.K., Patterson E.H. // Neuroscience. 2002. V. 114. № 1. P. 157–164.
- Силькис И.Г. // Нейрохимия 2006. Т. 23. № 4. С. 283–293.
- Силькис И.Г. // Нейрохимия 2009. Т. 26. № 3. С. 253–264.
- Hernández-Vázquez F., Chavarría K., Garduño J., Hernández-López S., Mihailescu S.P. // J. Neurophysiol. 2014. V. 112. № 12. P. 3154–3163.
- Yang C., Brown R.E. // Neuroscience. 2014. V. 258. № 1. P. 62–73.
- Lykhmus O., Koval L., Skok M., Zouridakis M., Zisimopoulou P., Tzartos S., Tsetlin V., Granon S., Chagneux J.P., Komisarenko S., Cloëz-Tayarani I. // J. Alzheimer's Dis. 2011. V. 24. № 4. P. 693–704.
- Mallick B.N., Kaur S., Saxena R.N. // Neuroscience. 2001. V. 104. № 2. P. 467–485.
- Gervasoni D., Darracq L., Fort P., Soulière F., Chouvet G., Luppi P.H. // Eur. J. Neurosci. 1998. V. 10. № 3. P. 964–970.
- McDuff T., Sumi S.M. // Neurology. 1985. V. 35. № 1. P. 123–126.
- Ogomori K., Kitamoto T., Tateishi J., Sato Y., Suetsugu M. // Am. J. Pathol. 1989. V. 134. № 2. P. 243–251.
- García A.P., Aitta-aho T., Schaaf L., Heeley N., Heuschmid L., Bai Y., Barrantes F.J., Apergis-Schoute J. // PLoS One. 2015. V. 10. № 8. e0133327.
- Yeomans J.S. // Handb. Exp. Pharmacol. 2012. V. 208. P. 243–259.
- Bayer L., Eggemann E., Serafin M., Grivel J., Machard D., Muhlethaler M., Jones B.E. // Neuroscience. 2005. V. 130. № 4. P. 807–811.
- Willie J.T., Sinton C.M., Maratos-Flier E., Yanagisawa M. // Neuroscience. 2008. V. 156. № 4. P. 819–829.
- Losier B.J., Semba K. // Brain Res. 1993. V. 604. № 1–2. P. 41–52.
- Adamantidis A., de Lecea L. // Peptides. 2009. V. 30. № 11. P. 2066–2070.
- Hassani O.K., Lee M.G., Jones B.E. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. V. 106. № 7. P. 2418–2422.
- Hervieu G.J., Cluderay J.E., Harrison D., Meakin J., Maycox P., Nasir S., Leslie R.A. // Eur. J. Neurosci. 2000. V. 12. № 4. P. 1194–1216.
- Gao X.B., van den Pol A.N. // J. Physiol. 2001. V. 533. Pt. 1. P. 237–252.
- Rao Y., Lu M., Ge F., Marsh D.J., Qian S., Wang A.H., Picciotto M.R., Gao X.B. // J. Neurosci. 2008. V. 28. № 37. P. 9101–9110.
- Dell L.A., Kruger J.L., Pettigrew J.D., Manger P.R. // J. Chem. Neuroanat. 2013. V. 53. P. 64–71.
- Hong E.Y., Yoon Y.S., Lee H.S. // Brain Res. 2011. V. 1424. P. 20–31.
- Papp R.S., Palkovits M. // Front. Neuroanat. 2014. V. 8. Article 34.
- Takahashi K., Koyama Y., Kayama Y., Yamamoto M. // Psychiatry. Clin. Neurosci. 2002. V. 56. № 3. P. 335–336.
- Xi M.C., Morales F.R., Chase M.H. // Brain Res. 2001. V. 901. № 1–2. P. 259–264.
- Hong E.Y., Lee H.S. // Brain Res. 2011. V. 1383. P. 169–178.
- Khateb A., Serafin M., Mühlethaler M. // Neurosci. Lett. 1990. V. 112. № 2–3. P. 257–262.
- Mufson E.J., Mash D.C., Hersch L.B. // Neurol. 1988. V. 24. № 5. P. 623–629.
- Rüb U., Stratmann K., Heinsen H., Turco D.D., Seidel K., Dunnen W., Korf H.W. // Curr. Alzheimer Res. 2016. V. 13. № 10. P. 1178–1197.
- Steckler T., Inglis W., Winn P., Sahgal A. // Brain Res. Rev. 1994. V. 19. № 3. P. 298–318.

45. Xuereb J.H., Perry E.K., Candy J.M., Bonham J.R., Perry R.H., Marshall E. // *J. Neurol. Sci.* 1990. V. 99. № 2–3. P. 185–197.
46. Ransmayr G., Faucheux B., Nowakowski C., Kubis N., Federspiel S., Kaufmann W., Henin D., Hauw J.J., Agid Y., Hirsch E.C. // *Neurosci. Lett.* 2000. V. 288. № 3. P. 195–198.
47. Barrantes F.J., Borroni V., Vallius S. // *FEBS Lett.* 2010. V. 584. № 9. P. 1856–1863.
48. Medeiros R., Kitazawa M., Caccamo A., Baglietto-Vargas D., Estrada-Hernandez T., Cribbs D.H., Fisher A., Laferla F.M. // *Am. J. Pathol.* 2011. V. 179. № 2. P. 980–991.
49. Paterson D., Nordberg A. // *Prog. Neurobiol.* 2000. V. 61. № 1. P. 75–111.
50. Perry E.K., Perry R.H., Smith C.J., Purohit D., Bonham J., Dick D.J., Candy J.M., Edwardson J.A., Fairbairn A. // *Can. J. Neurol. Sci.* 1986. V. 13. Suppl. 4. P. 521–527.
51. Rinne J.O., Myllykyla T., Lonnberg P., Marjamaki P. // *Brain Res.* 1991. V. 547. № 1. P. 167–170.
52. Court J., Martin-Ruiz C., Piggott M., Spurden D., Griffiths M., Perry E. // *Biol. Psychiatry.* 2001. V. 49. № 3. P. 175–184.
53. Dijk S.N., Francis P.T., Stratmann G.C., Bowen D.M. // *J. Neurochem.* 1995. V. 65. № 5. P. 2165–2169.
54. Liguori C., Romigi A., Nuccetelli M., Zannino S., Sancsario G., Martorana A., Albanese M., Mercuri N.B., Izzi F., Bernardini S., Nitti A., Sancsario G.M., Sica F., Marciani M.G., Placidi F. // *JAMA Neurol.* 2014. V. 71. № 12. P. 1498–1505.
55. Malkki H. // *Nat. Rev. Neurol.* 2014. V. 10. № 12. P. 672.
56. Dauvilliers Y.A., Lehmann S., Jaussent I., Gabelle A. // *Front. Aging Neurosci.* 2014. V. 6. Article 119.
57. Alam M.N., Kumar S., Bashir T., Suntsova N., Methipara M.M., Szymusiak R., McGinty D. // *J. Physiol.* 2005. V. 563. Pt. 2. P. 569–582.
58. Stanley E.M., Fadel J. // *Synapse.* 2012. V. 66. № 5. P. 445–452.
59. Fronczek R., van Geest S., Frölich M., Overeem S., Rølandse F.W., Lammers G.J., Swaab D.F. // *Neurobiol. Aging.* 2012. V. 33. № 8. P. 1642–1650.
60. Friedman L.F., Zeitzer J.M., Lin L., Hoff D., Mignot E., Peskind E.R., Yesavage J.A. // *Neurology.* 2007. V. 68. № 10. P. 793–794.
61. Schmidt F.M., Kratzsch J., Gertz H.J., Tittmann M., Jahn I., Pietsch U.C., Kaisers U.X., Thiery J., Hegerl U., Schönknecht P. // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 5. e63136.
62. Konadhode R.R., Pelluru D., Blanco-Centurion C., Zayachkivsky A., Liu M., Uhde T., Glen W.B. Jr., van den Pol A.N., Mulholland P.J., Shiromani P.J. // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 25. P. 10257–10263.
63. Lu Z.H., Fukuda S., Minakawa Y., Yasuda A., Sakamoto H., Sawamura S., Takahashi H., Ishii N. // *Peptides.* 2013. V. 44. P. 32–39.
64. Jegu S., Glasgow S.D., Herrera C.G., Ekstrand M., Reed S.J., Boyce R., Friedman J., Burdakov D., Adamantidis A.R. // *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16. № 11. P. 1637–1643.
65. Jones B.E., Hassani O.K. // *Sleep.* 2013. V. 36. № 12. P. 1769–1772.
66. Del Cid-Pellitero E., Jones B.E. // *Neuroscience.* 2012. V. 223. P. 269–276.
67. Henny P., Brischoux F., Mainville L., Stroh T., Jones B.E. // *Neuroscience.* 2010. V. 169. P. 1150–1157.
68. Adamantidis A.R., Zhang F., Aravanis A.M., Deisseroth K., de Lecea L. // *Nature.* 2007. V. 450. № 7168. P. 420–424.
69. Apergis-Schoute J., Iordanidou P., Faure C., Jegu S., Schöne C., Aitta-Aho T., Adamantidis A., Burdakov D. // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 14. P. 5435–5441.
70. Shan L., Dauvilliers Y., Siegel J.M. // *Nat. Rev. Neurol.* 2015. V. 11. № 7. P. 401–413.
71. Zlomuzica A., Dere D., Binder S., De Souza Silva M.A., Huston J.P., Dere E. // *Neuropharmacology.* 2016. V. 106. P. 135–145.
72. Slats D., Claassen J.A., Verbeek M.M., Overeem S. // *Ageing Res. Rev.* 2013. V. 12. № 1. P. 188–200.
73. Mishima K., Tozawa T., Satoh K., Matsumoto Y., Hishikawa Y., Okawa M. // *Biol. Psychiatry.* 1999. V. 45. № 4. P. 417–421.
74. Wu Y.H., Swaab D.F. // *J. Pineal Res.* 2005. V. 38. № 3. P. 145–152.
75. Zhou J.N., Liu R.Y., Kamphorst W., Hofman M.A., Swaab D.F. // *J. Pineal Res.* 2003. V. 35. № 2. P. 125–130.
76. Lim A.S., Lozano A.M., Moro E., Hamani C., Hutchison W.D., Dostrovsky J.O., Lang A.E., Wennberg R.A., Murray B.J. // *Sleep.* 2007. V. 30. № 7. P. 823–827.
77. Силькис И.Г. // *Нейрохимия.* 2010. V. 27. № 3. P. 1–8.
78. Koyama Y., Sakai K. // *Neuroscience.* 2000. V. 96. № 4. P. 723–733.
79. Hu B., Bouhassira D., Steriade M., Deschênes M. // *Brain Res.* 1988. V. 473. № 2. P. 394–397.
80. Armstrong R., Kergoat H. // *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2015. V. 35. № 4. P. 352–376.
81. Okada K., Kobayashi Y. // *Eur. J. Neurosci.* 2014. V. 40. № 4. P. 2641–2651.
82. Hu B., Steriade M., Deschênes M. // *Neuroscience.* 1989. V. 31. № 1. P. 25–35.
83. Sato H., Hata Y., Masui H., Tsumoto T. // *J. Neurophysiol.* 1987. V. 58. № 4. P. 765–780.
84. Anderson K.N., Jamieson S., Graham A.J., Shneerson J.M. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008. V. 110. № 5. P. 492–495.
85. Cardinali D.P., Vigo D.E., Olivar N., Vidal M.F., Furio A.M., Brusco L.I. // *Am. J. Neurodegener. Dis.* 2012. V. 1. № 3. P. 280–291.
86. Furio A.M., Brusco L.I., Cardinali D.P. // *J. Pineal Res.* 2007. V. 43. № 4. P. 404–409.
87. Zhang W., Chen X.Y., Su S.W., Jia Q.Z., Ding T., Zhu Z.N., Zhang T. // *Neurol. Sci.* 2016. V. 37. № 1. P. 57–65.
88. Boeve B.F., Silber M.H., Ferman T.J. // *Sleep Med.* 2003. V. 4. № 4. P. 281–284.
89. McCleery J., Cohen D.A., Sharpley A.L. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. V. 21. № 3. CD009178.
90. Baronio D., Gonchoroski T., Castro K., Zanatta G., Gottfried C., Riesgo R. // *Ann. Gen. Psychiatry.* 2014. V. 13. № 1. P. 34.
91. Shan L., Bao A.M., Swaab D.F. // *Trends Neurosci.* 2015. V. 38. № 3. P. 167–177.
92. Scammell T.E., Matheson J.K., Honda M., Thannickal T.C., Siegel J.M. // *Neurobiol. Aging.* 2012. V. 33. № 7. P. 1318–1319.
93. Peyron C., Sapin E., Leger L., Luppi P.H., Fort P. // *Peptides.* 2009. V. 30. № 11. P. 2052–2059.

94. Verret L., Goutagny R., Fort P., Cagnon L., Salvert D., Léger L., Boissard R., Salin P., Peyron C., Luppi P.H. // BMC Neurosci. 2003. V. 4. P. 19.
95. Cooke J.R., Loredó J.S., Liu L., Marler M., Corey-Bloom J., Fiorentino L., Harrison T., Ancoli-Israel S. // Drugs Aging. 2006. V. 23. № 6. P. 503–511.
96. Moraes Wdos S., Poyares D.R., Guilleminault C., Ramos L.R., Bertolucci P.H., Tufik S. // Sleep. 2006. V. 29. № 2. P. 199–205.
97. Schredl M., Hornung O., Regen F., Albrecht N., Danker-Hopfe H., Heuser I. // Pharmacopsychiatry. 2006. V. 39. № 6. P. 205–208.
98. Yeh S.B., Yeh P.Y., Schenck C.H. // J. Clin. Sleep Med. 2010. V. 6. № 2. P. 192–195.
99. Wu T.Y., Chen C.P., Jinn T.R. // Taiwan J. Obstet Gynecol. 2010. V. 49. № 4. P. 468–472.
100. Van Dort C.J., Zachs D.P., Kenny J.D., Zheng S., Goldblum R.R., Gelwan N.A., Ramos D.M., Nolan M.A., Wang K., Weng F.J., Lin Y., Wilson M.A., Brown E.N. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015. V. 112. № 2. P. 584–589.
101. Bick S.K., Eskandar E.N. // Neurosurg. Focus. 2016. V. 40. № 5. P. E5.
102. Garcia-Rill E., Luster B., D'Onofrio S., Mahaffey S., Bisagno V., Urbano F.J. // Sleep Sci. 2015. V. 8. № 3. P. 153–161.
103. Morita H., Hass C.J., Moro E., Sudhyadhom A., Kumar R., Okun M.S. // Front. Neurol. 2014. V. 5. Article 243.
104. Amara A.W., Watts R.L., Walker H.C. // Ther. Adv. Neurol. Disord. 2011. V. 4. № 1. P. 15–24.
105. Romigi A., Placidi F., Peppe A., Pierantozzi M., Izzì F., Brusa L., Galati S., Moschella V., Marciari M.G., Mazzone P., Stanzione P., Stefani A. // Eur. J. Neurol. 2008. V. 15. № 7. P. e64–e65.
106. Lim A.S., Moro E., Lozano A.M., Hamani C., Dostrovsky J.O., Hutchison W.D., Lang A.E., Wennberg R.A., Murray B.J. // Ann. Neurol. 2009. V. 66. № 1. P. 110–114.
107. Peppe A., Pierantozzi M., Baiamonte V., Moschella V., Caltagirone C., Stanzione P., Stefani A. // Sleep. 2012. V. 35. № 12. P. 1637–1642.
108. Datta S., Siwek D.F. // J. Neurophysiol. 1997. V. 77. № 6. P. 2975–2988.
109. Datta S., Spoley E.E., Patterson E.H. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2001. V. 280. № 3. P. R752–R759.
110. Thakkar M., Portas C., McCarley R.W. // Brain Res. 1996. V. 723. № 1–2. P. 223–227.
111. Shouse M.N., Siegel J.M. // Brain Res. 1992. V. 571. № 1. P. 50–63.
112. Webster H.H., Jones B.E. // Brain Res. 1988. V. 458. № 2. P. 285–302.
113. Moe K.E., Vitiello M.V., Larsen L.H., Prinz P.N. // J. Sleep Res. 1995. V. 4. № 1. P. 15–20.
114. Boyce R., Glasgow S.D., Williams S., Adamantidis A. // Science. 2016. V. 352. № 6287. P. 812–816.
115. Dasari S., Gulleddge A.T. // J. Neurophysiol. 2011. V. 105. № 2. P. 779–792.
116. Szabó G.G., Holderith N., Gulyás A.I., Freund T.F., Hájos N. // Eur. J. Neurosci. 2010. V. 31. № 12. P. 2234–2246.
117. Lu C.B., Henderson Z. // Neuroscience. 2010. V. 166. № 1. P. 84–93.
118. McKenna J.T., Vertes R.P. // J. Comp. Neurol. 2004. V. 480. № 2. P. 115–142.
119. Bokor H., Csáki A., Kocsis K., Kiss J. // Eur. J. Neurosci. 2002. V. 16. № 7. P. 1227–1239.
120. Vertes R.P., Colom L.V., Fortin W.J., Bland B.H. // Exp. Brain Res. 1993. V. 96. № 3. P. 419–429.
121. Takano Y., Hanada Y. // Neurosci. Lett. 2009. V. 455. № 1. P. 65–69.

Hypothetical Neurochemical Mechanisms of Paradoxical Sleep Deficiency in Alzheimer's Disease

I. G. Silkis

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Based on the known experimental data on the specific morphological and neurochemical changes in the neural circuits involved in the occurrence of paradoxical sleep (REM sleep) that are observed in Alzheimer's disease (AD) and our analysis of the effects of neuromodulators on the functioning of these circuits we propose that REM sleep deficiency in AD is caused by the following mechanisms: 1, the activity of the lateral geniculate body and occipital cortex is not sufficient to generate the ponto-geniculo-occipital (PGO) waves that are specific for REM sleep due to lower activity of cholinergic cells of the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei (PPN and LDTN) and lower density of cholinergic receptors; 2, because of reduced activity of cholinergic neurons of the PPN and LDN on GABAergic interneurons projecting to noradrenergic and serotonergic cells, the activity of the latter cannot be completely inhibited, as should occur during REM sleep; 3, the concentration of melanin-concentrating hormone is not sufficient for sleep due to the decreased activity of cholinergic cells of the basal forebrain nucleus, which excite neurons that produce this hormone; and 4, the activity of histaminergic cells increases and the activity of neurons that release melanin-concentrating hormone decreases due to the increased orexin level. Our analysis of the data shows that common use of drugs that increase the acetylcholine concentration in patients with AD may result in increased activity of orexinergic cells and this must prevent the occurrence of REM sleep. We hypothesize that microstimulation of PPN may improve the occurrence of REM sleep because it should decrease the activity of serotonergic, noradrenergic, and histaminergic cells and promote the generation of PGO waves and hippocampal theta activity. This treatment may improve the conditions for memory consolidation in patients with AD. This microstimulation should be applied at night according to a special protocol.

Keywords: REM sleep, Alzheimer's disease, acetylcholine, PGO waves, modulation of synaptic transmission