

Особенности сна и циркадных ритмов при старении

В.В. Кузнецов, Л.А. Шевченко

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

*For some must watch, while some must sleep.
William Shakespeare, Hamlet, Act III, Scene II*

Резюме. В обзорной статье по особенностям сна и циркадных ритмов при старении представлены также результаты комплексного анализа влияния отечественного препарата Меновален, содержащего валериану, на эмоционально-мнестическую деятельность, структуру и качество сна у лиц пожилого возраста, который свидетельствует о его положительном влиянии, характеризующимся снижением уровня реактивной тревоги и повышением качества сна. Анализ проводился в ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины». Результаты анализа показывают, что использование препарата Меновален у 60% пациентов нормализовало циркадные ритмы, увеличило продолжительность сна, уменьшило количество ночных пробуждений. Под действием препарата Меновален у лиц пожилого возраста происходила также гармонизация биоэлектрической активности головного мозга, что выражалось увеличением мощности альфа-ритма и снижением мощности тета-ритмов.

Ключевые слова: сон, циркадные ритмы, старение, Меновален.

Жизнь человека протекает в двух состояниях: сон и бодрствование. Преимущественные знания о различных функционально-биохимических процессах, определяющих многогранную деятельность организма, и данные особенности формирования и течения патологических болезненных процессов базируются преимущественно на стадии бодрствования. Нарушение сна влияет на механизмы формирования патологических процессов, качество и продолжительность жизни.

Структура сна. Сон состоит из двух фаз — медленный и быстрый (рис. 1). Медленный сон обычно занимает 75-80% от общей длительности всего ночного сна, а быстрый — 20-25% [1]. Фаза быстрого сна сменяет медленную примерно каждые 100 минут, после засыпания происходит постоянная последовательная смена I, II, III, IV стадии, затем последовательность становится обратной и наступает фаза быстрого сна (рис. 2). У здоровых людей в течение ночи наблюдается 4-5 таких чередующих циклов [1]. Общая длительность ночного сна в среднем у взрослого человека составляет

6-8 часов [2]. Медленный сон характеризуется медленным движением глаз, небольшим повышением мышечного тонуса, снижением активности симпатической нервной системы (уменьшение частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, периферического сопротивления АД). Во время медленного сна происходит снижение церебрального кровотока с 28 до 5%, уменьшается потребление кислорода мозгом и снижается уровень метаболизма [3]. I стадия сна засыпания, или дремоты возникает периодически в течение всей ночи. Признак серьезного нарушения сна характеризуется нарастанием количества и длительности эпизодов этих стадий. При развитии дремоты происходит изменение состояния сознания, при котором внимание от внешнего мира переключается на обработку информации от внутренней среды организма, а энцефалографически отмечается увеличение медленноволновой активности [4]. Во время медленного сна корковые нейрональные ансамбли начинают работать синхронно, вызывая чередующиеся эпизоды снижения и повышения активности нейронов (при этом на ЭЭГ

© В.В. Кузнецов, Л.А. Шевченко

формируется высокоамплитудный низкочастотный дельта-ритм), и, таким образом, обеспечиваются временные отрезки («кадры»), которые являются своего рода «окнами» для «диалога» между неокортексом и субкортикальными структурами, что необходимо для распределения памяти в долговременное депо. В среднем активность нейронов на протяжении медленного сна снижена, протекают процессы спраутинга, удаления функционально старых синаптических контактов.

Для II стадии сна характерно появление кратковременных генерализованных высокоамплитудных волн (K-комплексы) на фоне умеренного снижения амплитуды основного ритма, а также колебание синусоидальной формы с частотой 11,5-15 Гц («сонное веретено») [4]. Раздражители, которые обычно вызывают пробуждение в I стадии сна, инициируют появление K-комплексов на ЭЭГ во II стадии, но не пробуждают спящего [3]. «Сонные веретена» являются механизмом, который снижает чувствительность мозга к сенсорной информации, отключает мозг от внешнего мира. II стадия позволяет человеку войти в глубокие стадии сна. Третью и четвертую стадии часто объединяют под названием «дельта-активность», дыхание в этих стадиях ритмичное, медленное, артериальное давление снижено, миограмма имеет низкую амплитуду. Основная функция дельта-сна — восстановительная, направленная в том числе на гомеостаз мозговой ткани, а также оптимизацию гармонизации процессов регуляции органов [36]. Глубокий сон выполняет анаболическую функцию: в организме вырабатываются пролактин, мелатонин, соматотропный гормон, идет накопление фосфатергических соединений, происходит загрузка долговременной памяти. Нарушение этой стадии сна приводит к развитию апатии, депрессии, снижению памяти и внимания, ухудшению запоминания информации.

Для фазы быстрого сна характерны быстрые движения глаз, нерегулярная ЭЭГ в сочетании с «пилообразным» тета-ритмом, очень низкая амплитуда миограммы, наличие бурных сновидений, интенсификация вегетативных реакций, так называемая «вегетативная буря» (резкие колебания частоты сердечных сокращений, артериального давления и частоты дыхания, дыхательная и сердечная аритмия, эпизоды апноэ, повышение свер-

тываемости крови, пик выработки стрессорных гормонов) [5]. Быстрый сон в основном характеризуется ваготоническим влиянием с периодическим повышением активности симпатического отдела нервной системы. В связи с симпатической волной наблюдается увеличение артериального давления и вариабельности сердечного ритма. В целом во время фазы быстрого сна мозговой кровоток увеличивается от 4 до 41% [5]. Во время быстрого сна на фоне усиления белкового синтеза растут энерготраты, приближаясь к уровню бодрствования.

Функция быстрого сна REM — это функция психической адаптации, а также переработка информации, полученной в предшествующем бодрствовании, и создание программы поведения на будущее. REM-сон важен для процессов обучения и запоминания, воздействует на настроение, творческие способности. Нарушение этой фазы сопровождается развитием неврозов. Фаза сна названа парадоксальной, т.к. в это время высокая активность клеток мозга (подобно активности мозга в состоянии бодрствования) сочетается с отсутствием поступления информации от органов чувств и максимальным расслаблением мышц [6].

Во время быстрого сна всем людям снятся самые эмоциональные и зрелищные сновидения, и долго считалось, что сны отмечаются только в это время. Но в последние годы установлено, что сновидения возникают также и во время медленного сна, эти сны короче и не такие эмоциональные [6]. Во время REM-стадии человека разбудить легко, а в третью и четвертую стадии полное пробуждение наступает в течение 5 минут и дольше.

Известно, что активационные процессы, в зависимости от глубины сна, имеют различное электрофизиологическое проявление.

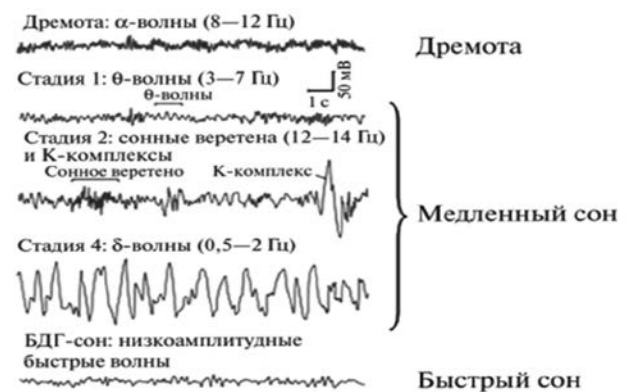


Рисунок 1 Фазы сна



Рисунок 2 Последовательность стадий медленной фазы сна

При развитии дремотного состояния и на первой стадии сна электроэнцефалографическая активация мозга проявляется в виде альфа-веретен [7]. По современным представлениям, генез альфа-ритма определяется таламо-кортикальными нейронными сетями, а генез тета-ритма обуславливается гиппокампадно-кортикальной схемой, участвующей в функционировании памяти, т.е. более ориентирован на прием и обработку информации от внутренней среды организма.

Сон и старение. В современной популяции населения земного шара отмечается стремительный рост абсолютного числа лиц старше 60 лет. Среди проблем, характерных для этого возрастного периода, отмечается нарушение качества сна. Анализ состояния сна при старении свидетельствует о том, что в пожилом возрасте увеличивается количество пробуждений, время засыпания; уменьшается чувство удовлетворения от сна. В течение суток происходит перераспределение, характеризующееся снижением количества сна и повышением дневной сонливости. Дневная сонливость может быть изнурительным симптомом, вызывая социальные и профессиональные трудности и когнитивные дефекты. Снижение качества сна обусловлено как возрастными изменениями функционального состояния мозга, так и наличием соматических заболеваний. Память о сновидениях с возрастом снижается, что подтверждается данными опроса 28888 добровольцев в возрасте от 10 до 79 лет [8].

Известно, что важным в старости является не только общая продолжительность сна, но и сдвиги циркадных ритмов, изменение длительности двух фаз, которые сменяют друг друга на протяжении ночи несколько раз. Фазы характеризуются различной частотой биоэлектрической активности го-

ловного мозга (в диапазоне альфа-ритма), степени напряженности мышц, наличия или отсутствия быстрых движений глаз [9]. Установлено, что в пожилом возрасте изменяется мощность в диапазоне альфа-ритма (и в меньшей степени мощности бета-ритма). Мощность альфа-ритма положительно коррелирует с активностью «системы тонической настороженности», включающей переднюю поясную кору, переднюю часть островка, таламус [10]. Составляющие этой системы, имеющие доступ к сенсорной информации и широкое представительство в коре, поддерживают функцию оповещения и «общей готовности для восприятия и действия», по крайней мере во время бодрствования [10]. Повышенная активность альфа-ритма, по-видимому, отражает взаимодействие регионов, поддерживающих сенсорное восприятие и настороженность. Полагается существование подобного внутреннего подключения к системе настороженности во время сна и ее связи с альфа-активностью. Установлено, что у лиц пожилого возраста наличие скрытого альфа-ритма отражает повышенную чувствительность спящего к предстоящим раздражителям окружающей среды [11]. Предполагается, что мощность альфа-диапазона является специфическим маркером глубины сна, с помощью которого возможно качественно оценивать его глубину. Таким образом, вероятно, альфа-ритм одновременно может выполнять функции будильника и хранителя сна. Интенсивные альфа-волны помогают быстро проснуться при подозрительном или опасном шуме, а низкий уровень альфа-ритма способствует глубокому сну и отдыху. Эти результаты показывают, что мощность альфа-ритма несет богатую информацию о непосредственной стабильности сна [11]. Также отмечена тенденция к стабильности сна в сочетании с увеличением мощности на частотах ниже 8 Гц, это согласуется с имеющимися данными об усилении низкочастотной активности с увеличением медленного сна [11]. Кроме того, у лиц пожилого возраста выявлена чувствительность ко внешним раздражителям при повышении мощности в бета-диапазоне (15-25 Гц). Также отмечается связь между изменениями бета-активности в структуре ЭЭГ, колебаниями коркового возбуждения и настороженным поведением. Аналогичные наблюдения были сделаны во сне: считается, что увеличение бета-активности связа-

но с повышением возбуждения у пациентов с инсомнией [12].

В пожилом возрасте изменяется длительность фаз сна. Так, длительность REM-фазы относительно всего времени сна в старости падает [13], а доля первой и второй стадий не-REM-фазы от общего времени сна растет [14]. Относительная продолжительность четвертой стадии, дельта-сна, снижается. REM-сон традиционно связывают со сновидениями. Раз доля этой фазы сна у пожилых уменьшается, то и способность помнить свои сновидения с возрастом должна снижаться. К тому же сновидения могут быть связаны с автобиографической памятью, а она, как и другие виды памяти, в старости ухудшается. Оба этих предположения подтверждает интернет-опрос 28888 добровольцев в возрасте от 10 до 79 лет [15]. На третьей стадии не-REM-фазы сна на электроэнцефалограмме виден сигма-ритм, его второе название — «сонные веретена». ЭЭГ-исследования показывают, что у пожилых людей частота и амплитуда «сонных веретен», регистрируемых электродами над лобными долями коры, снижаются по сравнению с аналогичными показателями у молодых [16]. Для каждого отведения (электрода) ЭЭГ можно построить график изменения частоты появления и амплитуды «сонных веретен» и по нему судить о ходе старения. Вероятно, зная возрастную динамику «сонных веретен» у конкретного человека, в будущем получится выявлять у него патологии обмена веществ и снижение интеллекта на ранней стадии.

В регуляции циркадных ритмов сна значительное участие принимает мелатонин. Установлено, что существует тесная зависимость между повышением уровня эндогенного мелатонина в ночные часы и временем засыпания [17]. Снотворное действие мелатонина было установлено уже в первых исследованиях в начале 1970-х годов и обусловлено способностью мелатонина повышать готовность организма ко сну и синхронизировать циркадную систему. Доказано, что время открытия «ворот сна» зависит от времени начала ночной секреции мелатонина [18]. У лиц пожилого возраста и пациентов, страдающих хронической первичной бессонницей, концентрация мелатонина в ночные часы значительно снижена по сравнению с нормой [19].

Прием мелатонина оказывает благоприятное терапевтическое действие у людей (осо-

бенно пожилых), страдающих бессонницей. Согласно последним опубликованным отчетам, у некоторых людей мелатонин значительно улучшает субъективные и/или объективные состояния [20]. Мелатонин обладает ярко выраженным циркадным ритмом с пиком секреции эпифизом в темное время суток: 80% мелатонина синтезируется ночью. Мелатонин был обнаружен у самых разных живых существ, в том числе у растений, животных и человека, причем у всех организмов — от одноклеточных водорослей до человека он обнаруживает один и тот же характерный циркадный ритм.

Известно, что в мозговые структуры, обеспечивающие работу «внутренних часов», входят супрахиазматическое ядро (*suprachiasmatic nucleus*, SCN) гипоталамуса и голубое пятно (*locus coeruleus*, LC) — регион ствола мозга. С возрастом изменяется длительность фаз сна. Циркадный ритм синтеза/секреции мелатонина генерирует водитель циркадного ритма (осциллятор, «внутренние биологические часы»), который находится в супрахиазматических ядрах (СХЯ) гипоталамуса, и синхронизация с 24-часовыми сутками достигается в основном за счет внешнего цикла света-темноты, влияние которого опосредовано СХЯ. Днем концентрация мелатонина в слюне остается низкой (10-20 пг/мл), а в ночное время она заметно растет (80-120 пг/мл) и достигает своего максимума между 24:00 и 03:00 часами утра. Секреция мелатонина обычно начинается в 21:00-22:00 и прекращается в 07:00-09:00 часов. Основным метаболитом мелатонина в моче (6-сульфатокси-мелатонин) обнаруживает циркадный ритм, очень близкий к ритму самого мелатонина [21]. Максимальная амплитуда суточных колебаний мелатонина достигается к 4-7 годам. По мере взросления концентрация мелатонина несколько снижается, после чего его уровень остается достаточно стабильным до 35-40 лет, а затем медленно снижается, и к 70 годам ночная концентрация мало отличается от дневной [22]. Как следствие, в преклонном возрасте у многих людей суточные колебания уровня мелатонина отсутствуют. В ходе исследований посмертных срезов мозга здоровых пожилых людей выяснилось, что с возрастом нейроны SCN дегенерируют. Изменяется и структура LC. Кроме того, активность лобных долей коры с возрастом значительно падает (и степень снижения этой активности напрямую отража-

ется на интеллекте), что показано в исследованиях фМРТ [14]. Все это приводит к тому, что со временем у пожилых людей исчезают острые пики активности при бодрствовании. То есть пожилые, конечно, бодрствуют, но внимательность и скорость мышления у них снижены. Полагают, что причина этого — постепенное ухудшение работы мозговых регуляторов сна и бодрствования. Большинство процессов, происходящих в организме, циклично, и одни циклы сменяют другие. И хотя старение организма периодическим процессом не назовешь (ведь никто не молодеет!), его ход напрямую зависит от биоритмов человека, в частности от цикла сна и бодрствования. Доказательства этому прослеживаются и на уровне поведения, и на уровне отдельных органов, клеток и генов. Наиболее заметный и один из самых важных в жизни человека биоритмов — циркадный, он же циркадианный (от слов *circa* — около, приблизительно и *dias* — день). Более простое название циркадных ритмов — ритмы сна и бодрствования. Это из-за них мы не можем работать сутками (а хотелось бы!). Конечно, у циркадных ритмов существует и обратная, светлая, сторона: есть подозрение, что регулярная смена сна и бодрствования помогает организмам некоторое время не стареть.

Рассмотрим изменения в физиологии сна, которые в старости проявляются у любого человека без заметных проблем со здоровьем. Разумеется, в регуляции состояния организма участвуют гормоны и нейромедиаторы.

1. С возрастом ослабевает выработка орексинов — нейропептидов, выделяемых рядом клеток гипоталамуса (дело в том, что эти клетки со временем отмирают). Орексины поддерживают состояние бодрствования, а существенный недостаток орексина приводит к нарколепсии — внезапным приступам непреодолимой сонливости днем. Судя по всему, одна из причин, почему качество сна у пожилых людей хуже, чем у молодых, — меньшее содержание орексина [21]. Качество сна падает потому, что орексин не просто не дает человеку заснуть, он смягчает переход между сном и бодрствованием и, можно сказать, делает его более плавным и предсказуемым [22]. Согласитесь, понимать, когда заснешь, как-то приятнее, чем «выключаться» внезапно или кататься головой по подушке, ожидая прихода Морфея.
2. Аденозин — один из неклассических меди-

аторов, вызывающих состояние сонливости. Аденозин — это, по сути, часть молекулы «универсальной энергетической валюты клетки» — АТФ, только уже без фосфат-ионов и без богатых энергией химических связей. Чем дольше человек не спал, тем больше энергии он потратил, и тем выше стала концентрация аденозина в его крови. Можно искусственно снизить чувствительность клеток к аденозину и временно прогнать усталость, приняв антагониста его рецепторов — кофеин. С возрастом в коре больших полушарий меняется баланс активности ферментов, помогающих синтезировать аденозин, и ферментов, помогающих переводить его в форму аденозинфосфатов: первые начинают работать существенно больше вторых. Из-за этого уровень аденозина в мозге повышается. Вероятно, именно поэтому пожилые чаще ощущают сонливость, пусть и «ненастоящую». Если рассматривать возрастные изменения сна не на уровне клеток и гормонов, а более глобально, обнаруживается вот что. С возрастом ночной сон становится фрагментированным, человек часто просыпается, поэтому общее качество сна падает, даже если ненадолго ложиться спать днем [22]. По сути, это проявление ночной бессонницы. Бессонница часто встречается у пожилых людей, но большой возраст сам по себе не увеличивает ее вероятность. Ее повышают такие факторы риска: депрессия (особенно часто возникает после 65), смерть супруга, выход на пенсию, начало проявлений деменции. Также проявления бессонницы усиливают алкоголь и лекарства, часто применяемые людьми пожилого возраста: антидепрессанты, карбидопа и леводопа, адреналиновые бета-блокаторы (могут вызывать кошмары) и кортикостероиды [23].

3. При бессоннице и фрагментарном сне возможно нарушение метаболизма глюкозы. Оно происходит потому, что изменяются концентрации грелина и лептина — «гормонов насыщения» [24], а также меняется чувствительность клеток к самому главному «глюкозному гормону» — инсулину (кстати, она зависит и от циркадных ритмов). Вне зависимости от общего времени сна у людей одного и того же возраста большая доля медленноволнового сна коррелирует с меньшей массой тела и меньшим риском ожирения [25].

Убедительно показано, что генетические механизмы регулируют секрецию мелатонина [26]. Таким образом, за всю жизнь некоторые люди синтезируют значительно меньше мелатонина, чем другие. Однако у одного и того же испытуемого суточный профиль его секреции оказался очень стабильным на протяжении 6 недель наблюдения [26]. Мелатонин напрямую воздействует на органы-мишени, связываясь со специфическими рецепторами в плазматической мембране и ядре. Рецепторы мелатонина — MT₁ и MT₂. У человека рецепторы MT₁ кодируются хромосомой 4q35.1 и состоят из 350 аминокислотных остатков [18]. Ген рецепторов MT₂ локализован в хромосоме 11q21-22, и его кДНК кодирует белок, состоящий из 363 аминокислот (гомология с MT₁ 60%). У человека наличие мРНК рецепторов MT₂ обнаружено в мозжечке и гиппокампе [27]. Результаты многих экспериментальных исследований представили веские доказательства того, что действие мелатонина опосредовано мембранными рецепторами MT₁ и MT₂ и ядерными рецепторами RZR/ROR. Кроме того, есть некоторые основания считать, что сигнальная система ядерных рецепторов имеет большое значение для иммуномодуляторного и противоопухолевого действия мелатонина. Одной из предполагаемых функций мелатонина является его нейропротективное действие. Нейропротективное действие мелатонина обусловлено в основном его антиоксидантными свойствами. Противоопухолевый эффект мелатонина связан в том числе с его антипролиферативным и проапоптозным действием. Молекулярный механизм такого действия пока не изучен, однако некоторые исследования указывают на то, что онкостатический эффект мелатонина опосредован мембранными рецепторами мелатонина и ядерными рецепторами RZR/ROR.

Во время сна также усиливается или ослабевает экспрессия ряда генов. В тканях легких экспрессия 3% генов различается во сне и при бодрствовании. В тканях сердца таких «сон-зависимых» генов 6%. Во время сна содержание маркеров клеточного стресса в тканях легких, сердца и мозга снижено [28]. Одна из функций сна — общее восстановление энергетического потенциала и метаболизма. Известно, что независимо от национальности у женщин 46-57 лет, имеющих частые жалобы на качество сна, особенно высок риск метабо-

лического синдрома. Депривация сна может повлечь за собой негативные последствия для иммунной системы. У пациентов с постоянным недосыпом днем в крови повышается содержание маркеров воспаления — фактора некроза опухолей (TNF), интерлейкинов-1 и -6, а также кортизола [29]. Ведь воспаление идет рука об руку с повышенным риском множества заболеваний, начиная от инсульта и заканчивая болезнью Альцгеймера.

Нарушения сна не могут не повлиять на ход циркадных ритмов. При этом ряд заболеваний, часто наблюдаемых при проблемах со сном, выявляют и у пожилых людей. Мутации в «генах внутренних часов» (а значит, и нарушения сна) приводят к проблемам с обменом веществ. Высказано предположение, что мелатонин участвует в развитии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Во многих опубликованных отчетах говорится о том, что терапия мелатонином улучшает сон, уменьшает выраженность вечерних обострений (sundowning) и замедляет прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера [30]. Изменения концентрации мелатонина и/или его циркадного ритма были обнаружены при ряде психических нарушений, например при тяжелой депрессии, биполярном аффективном расстройстве, паническом расстройстве, навязчивых компульсивных расстройствах, шизофрении, расстройствах пищевого поведения, кластерной головной боли и особенно при диабетической автономной нейропатии и синдроме Смита-Магениса [31]. Имеется много указаний на роль мелатонина в патологических изменениях циркадных ритмов в старости. В настоящее время наиболее общепринятым показанием к применению мелатонина в клинической практике является джетлаг [18]. Путешественникам хорошо известно, что пересечение нескольких часовых поясов при совершении трансконтинентальных перелетов сопровождается рядом неприятных симптомов, таких как усталость, сонливость, раздражительность, апатия, расстройства пищеварения, провалы памяти, ослабление внимания, проблемы с оценкой ситуации и принятием решений, а также головная боль, — комплекс симптомов, которые в совокупности называются «джетлаг» и доставляют неудобства все большему числу людей. В большинстве

исследований (в том числе контролируемых экспериментов) прием мелатонина позволяет уменьшить выраженность симптомов джет-лага [18]. Циркадные ритмы также сбиваются у людей, работающих по сменному графику, особенно при постоянной работе в ночную смену, и такие люди часто жалуются на усталость, расстройства сна и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта [79]. У людей, работающих в ночную смену, была обнаружена значительная вариабельность циркадного профиля секреции мелатонина с началом секреции между 21:45 и 05:05 часами утра [32]. Мелатонин представляется эффективным хронобиотиком, т.е. веществом, которое может применяться в терапевтических целях для восстановления нормальной синхронизации циркадных ритмов в случае их кратковременного расхождения или длительного нарушения синхронизации, а также в профилактических целях для предотвращения сбоя в случае стрессорного воздействия [33]. Были обнаружены выраженные суточные колебания многих характеристик иммунного ответа, таких как количество иммунных клеток и их подтипов, пролиферация лимфоцитов, содержание в крови различных цитокинов и фагоцитарный индекс [34], и представляется, что такие циркадные колебания иммунной функции контролируются синтезом и секрецией мелатонина шишковидной железой [35].

Механизм нарушения циркадных ритмов при старении (рис. 3)

1. Снижение активности теломераз.

Теломеразы — это ферменты, которые не дают укорачиваться теломерам — бессмысленным фрагментам ДНК, находящимся на концах хромосом и защищающим «осмысленные» гены ближе к центру этих хромосом от исчезновения. До поры до времени



Рисунок 3 Влияние старения на процессы поддержания гомеостаза

их гены от повреждения защищают теломеры. Активность комплексов теломераз и их составляющих, в частности белка под названием TERT, зависит от циркадных ритмов. Экспрессия мРНК теломеразного комплекса напрямую регулируется белками CLOCK и BMAL (они соединяются в единую молекулу, называемую гетеродимером) [36]. Видимо, поэтому мыши с дефицитом белка CLOCK имеют более короткие теломеры и, как следствие, более короткую продолжительность жизни: у них хуже работают теломеразы. Несмотря на то, что данные о корреляции длины теломер с продолжительностью жизни и скоростью старения противоречивы, установлено, что при сердечно-сосудистых заболеваниях человека обнаруживается значительное укорочение теломер в клетках эндотелия сосудов. При болезни Альцгеймера теломеры не укорачиваются, но некорректно функционируют [37]. Повсеместная реактивация теломеразы позволяет сохранить длину неповрежденных участков теломер, что в результате должно способствовать увеличению репаративного потенциала тканей.

2. Эпигенетические модификации различных генов.

Важно не только состав генов, но и то, где, когда и насколько интенсивно образуются кодируемые ими белки генов BMAL1 и CLOCK. А они, как мы помним, участвуют в регуляции циркадных ритмов. Их активность с возрастом снижается. Возможно, это дает обратную связь SIRT1, в результате чего меняется и его экспрессия. Итог: с возрастом изменяется доступность многих генов, а это не может не сказаться на функциях организма [36].

3. Потеря протеостаза.

Постоянство внутренней среды организма (гомеостаз). Идеальное состояние белков в теле называется протеостаз. С возрастом, когда нарушаются циркадные ритмы, снижается и способность к протеостазу, потому что ее контролируют циркадные транскрипционные факторы.

4. Работа митохондрий.

В митохондриях постоянно проходят реакции окисления и восстановления, и именно они служат основным источником энергии для большинства клеток. Одну из главных ролей в этих процессах играет метаболический путь NAD+. Его работа напрямую зависит от циркадных ритмов.

5. Истощение пула стволовых клеток. Циркадные ритмы поддерживают баланс самообновления множества стволовых клеток. Интересно, что работа разных генов воздействует на деление стволовых клеток неодинаково. У мышей, лишенных гена *BMAL1*, увеличено число покоящихся стволовых клеток (к тому же рано начинается старение эпидермиса), а у мышей, лишенных генов *Period1/Period2*, наоборот, количество неделящихся стволовых клеток снижено [38].

6. Межклеточная коммуникация. С возрастом синхронизация работы нейронов супрахиазматического ядра нарушается. Нарушение происходит на уровне нервных контактов. Клетки не могут работать согласованно, потому что теряют способность передавать или воспринимать сигналы своих соседей (а может, и то, и другое). Поскольку речь идет о «центре сна», то понятно, почему сон ухудшается в старости: нейроны SCN просто больше не могут между собой «договориться».

В заключение следует отметить, что в настоящее время существует несколько гипотез о роли мелатонина в процессе старения. Старение, безусловно, представляет собой многофакторный процесс, и сложно выделить какой-либо один, критически важный его компонент. Пока нет очевидных доказательств того, что мелатонин замедляет процесс старения, однако имеются основания, чтобы предположить его возможную роль в этом процессе [18]: мелатонин задействован в ряде жизненно важных процессов, и по мере старения организма его секреция постепенно снижается; снижение секреции мелатонина в пожилом возрасте может быть связано с ослаблением многих циркадных ритмов на фоне уменьшения активности супрахиазматических

ядер [39]; мелатонин является эндогенным «снотворным» средством, и уменьшение его концентрации может сопровождаться снижением эффективности сна, которая очень часто отмечается в преклонном возрасте; мелатонин стимулирует иммунную систему, в то время как снижение иммунокомпетентности ускоряет процесс старения; мелатонин является мощным антагонистом свободных радикалов, которые повреждают жизненно важные внутриклеточные структуры и накапливаются с возрастом, и такой эффект имеет значение не только для процесса старения вообще, но и для многих возрастных заболеваний. Безусловно, в процессе старения задействовано множество факторов, из которых трудно выбрать один ключевой элемент. Однако уменьшение концентрации мелатонина с возрастом может иметь ряд последствий, таких как снижение эффективности сна, нарушение регуляции циркадных ритмов, ослабление иммунитета и антиоксидантной защиты, и, возможно, вызывать некоторые другие нарушения. Как недавно показали Kunz с соавторами [40], при приеме в надлежащее время суток экзогенный мелатонин нормализует циркадные ритмы у человека, и поэтому можно ожидать, что мелатонин способен влиять на общее состояние здоровья, особенно у пожилых людей. В этом аспекте интерес представляют данные об особенностях сна у долгожителей. По данным многочисленных эпидемиологических исследований (в Украине, Абхазии, Азербайджане) структуры сна у долгожителей установлено, что в течение всей жизни у них наблюдался хороший сон, и даже в возрасте после 90 лет, только у 25% отмечалась не сильно выраженная бессонница. В то же время в популяции лиц старше 60 лет нарушение количества и качества сна отмечалось более чем у 70% [41].

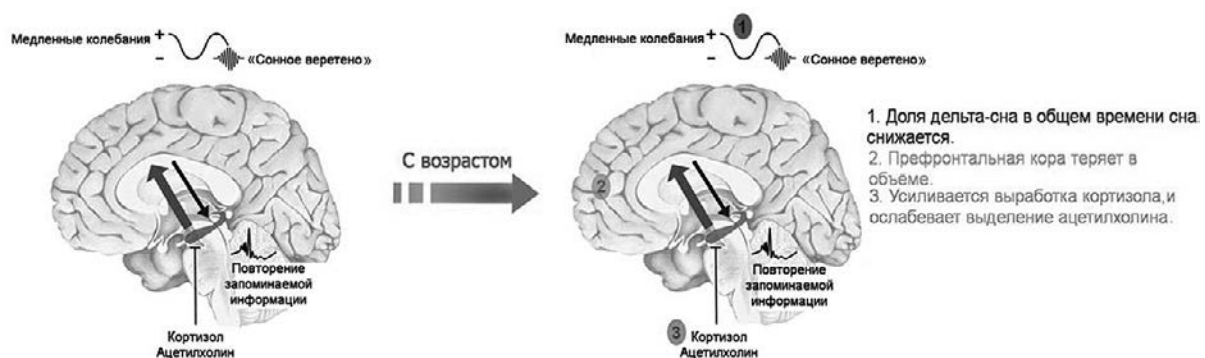


Рисунок 4 Возрастное изменение активности передачи сигналов из гиппокампа в кору больших полушарий во время сна

Сон и мнестические функции. Во время медленноволновой стадии и REM-стадии сна происходит консолидация памяти — перевод информации из кратковременной памяти в долговременную [42]. Ключевую роль в этом процессе играет гиппокамп. Информация, которую человек получил при бодрствовании, во сне несколько раз «проигрывается» в виде последовательности электрических импульсов в клетках гиппокампа, а затем передается в кору больших полушарий (главным образом в префронтальную), где и остается на долгосрочное хранение. Передача информации из гиппокампа в префронтальную кору во время сна облегчается, потому что концентрации кортизола и ацетилхолина [43] — веществ, тормозящих консолидацию памяти — в мозге снижены (рис. 4).

По мере старения доля медленноволновых колебаний в общем времени сна снижается, постепенно деградирует префронтальная кора, повышается уровень кортизола и падает концентрация ацетилхолина. В пожилом возрасте процесс консолидации памяти идет с меньшей интенсивностью [43]: снижается доля дельта-сна в общем времени сна; усиливается выработка кортизола; изменяется структура префронтальной коры, ее объем с возрастом становится меньше; снижается синтез мелатонина.

Для коррекции нарушений сна применяют растительные препараты, активизирующие синтез мелатонина. Наиболее эффективными в этом аспекте являются препараты валерианы. Валериана лекарственная, широко используемая в качестве лекарственного средства, является одним из древних и наиболее изученных растений, содержащих в своем составе свыше 120 химических веществ, чем и обусловлено ее терапевтическое действие. Препараты валерианы применяют во многих странах в качестве успокаивающего средства при бессоннице и нарушениях сна. Фармакологическое действие валерианы обусловлено влиянием на психоэмоциональную деятельность и циркадные ритмы, что определяется активацией ГАМКергической нейромедиации и увеличением синтеза мелатонина. Фармакологическим препаратом, содержащим валериану, является украинский препарат МЕНОВАЛЕН.

В ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» проводился комплексный анализ влияния Меновалена на эмоционально-мнестическую деятельность,

структуру и качество сна у лиц пожилого возраста, который свидетельствует о его положительном влиянии, характеризующимся снижением уровня реактивной тревоги и повышением качества сна. У 60% пациентов нормализовались циркадные ритмы, увеличилась продолжительность сна, уменьшилось количество ночных пробуждений. Под действием препарата Меновален у лиц пожилого возраста происходила также гармонизация биоэлектрической активности головного мозга, что выражалось увеличением мощности альфа-ритма и снижением мощности тета-ритмов.

Список использованной литературы

1. Куприянович Л.И. Биологические ритмы и сон / Л.И. Куприянович. — М.: Наука, 1976. — 120 с.
2. Левин Я.И. Сомнология: сон, его структура и функции; инсомния / Я.И. Левин // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15. — С. 1130-1134.
3. Быков А.Т. Медицина сна. О природе сна / А.Т. Быков, Т.Н. Маляренко, Ю.Е. Маляренко // Военная медицина. — 2009. — № 4. — С. 65-73.
4. Вейн А.М. Сон — тайны и парадоксы / А.М. Вейн. — Издательство «Эйдос Медиа», 2003. — 200 с.
5. Левин Я.И. Инсомния в неврологической практике / Я.И. Левин // Consilium Medicum. — 2006. — № 5. — С. 49-53.
6. Ковальзон В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрхимия цикла «бодрствование и сон» / В.М. Ковальзон. — М.: БиНОМ. Лаборатория знаний, 2011. — 239 с.
7. Брагина Н.Н. Функциональные асимметрии человека / Н.Н. Брагина, Т.А. Доброхотова. — М.: Медицина, 1981. — 288 с.
8. Калмыкова Т.Н. Расстройства сна: современный взгляд на проблему, фармакологическая коррекция / Т.Н. Калмыкова, Н.В. Сирота // Здоровье Украины. — 2004. — № 95. — С. 32-37.
9. Lee-Choing T.L. Sleep Medicine Essential / T.L. Lee-Choing // Wiley-blackwell. — 2009. — P. 280.
10. Sadaghiani S. Intrinsic connectivity networks, alpha oscillations, and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study / S. Sadaghiani, R. Scheeringa, K. Lehongre, B. Morillon, A.L. Giraud // J. Neurosci. — 2010. — Vol. 30. — P. 10243-10250.
11. McKinney S.M. Covert Waking Brain Activity Reveals Instantaneous Sleep Depth / S.M. McKinney, T.T. Dang-Vu, O.M. Buxton et al. // PLoS One. — 2011, Mar. — Vol. 3. — P. e17351.
12. Perlis M.L. Beta EEG activity and insomnia / M.L. Perlis, H. Merica, M.T. Smith // Sleep Med. Rev. — 2001. — Vol. 5. — P. 363-374.
13. Klerman E.B., Wang W., Duffy J.F., Dijk D.-J., Czeisler C.A., Kronauer R.E. Survival analysis indicates that age-related decline in sleep continuity occurs exclusively during NREM sleep // Neurobiology of Aging. — 2013. — Vol. 34. — P. 309-318.
14. Ohayon M.M., Carskadon M.A., Guilleminault C., Vitiello M.V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan // Sleep. — 2003. — Vol. 31. — P. 20-23.

15. McGinty D., Littner M., Beahm E., Ruiz-Primo E., Young E., Sowers J. Sleep related breathing disorders in older men: A search for underlying mechanisms // *Neurobiology of Aging*. — 1982. — Vol. 3. — P. 337-350.
16. Rasch B., Born J. About Sleep's Role in Memory // *Physiological Reviews*. — 2013. — Vol. 93. — P. 681-766.
17. Pandi-Perumal S.R., Srinivassan V., Maestroni G.J.M., Cardinali D.P., Poeggeler B. Melatonin. Nature's most versatile biological signal? // *FEBS J.* — 2006. — Vol. 273. — P. 2813-2836.
18. Cardinali D.P., Brusco L.I. Melatonin in sleep disorders and jet-lag // *Neuroendocrinol Lett.* — 2002. — Vol. 23 (Suppl. 1). — P. 3-13.
19. Hajak G. et al. Nocturnal plasma melatonin levels in patient suffering from chronic primary insomnia // *J. Pineal Res.* — 1995. — Vol. 19. — P. 116-122.
20. Tzischinsky O., Lavie P. The association between the nocturnal sleep gate and nocturnal onset of urinary 6-sulphatoxymelatonin // *J. Biol. Rhythms*. — 1993. — Vol. 8. — P. 199-209.
21. Fonseca Costa S.S., Ripperger J.A. Impact of the circadian clock on the aging process // *Front. Neurol.* — 2015. — Vol. 6.
22. Carskadon M.A., Brown E.D., Dement W.C. Sleep fragmentation in the elderly: relationship to daytime sleep tendency // *Neurobiol. Aging*. — 1982. — Vol. 3. — P. 321-327.
23. Chen Wie-Dar, Wen Ming-Shien, Shie Shian-Sen, Lo Yu-Lun, Wo Hung-Ta et al. The circadian rhythm controls telomeres and telomerase activity // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2014. — Vol. 451. — P. 408-414.
24. Wolkove N., Elkholy O., Baltzan M., Palayew M. Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in older people // *Canadian Medical Association Journal*. — 2007. — Vol. 176. — P. 1299-1304.
25. Rao M.N., Blackwell T., Redline S., Stefanick M.L., Ancoli-Israel S., Stone K.L. et al. Association between sleep architecture and measures of body composition // *Sleep*. — 2009. — Vol. 32. — P. 483-490.
26. McGinty D., Littner M., Beahm E., Ruiz-Primo E., Young E., Sowers J. Sleep related breathing disorders in older men: A search for underlying mechanisms // *Neurobiology of Aging*. — 1982. — Vol. 3. — P. 337-350.
27. Banks G., Heise I., Starbuck B., Osborne T., Wisby L., et al. Genetic background influences age-related decline in visual and nonvisual retinal responses, circadian rhythms, and sleep // *Neurobiology of Aging*. — 2015. — Vol. 36. — P. 380-393.
28. Xie L., Kang H., Xu Q., Chen M.J., Liao Y. et al. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain // *Science*. — 2013. — Vol. 342. — P. 373-377.
29. AlDabal L. Metabolic, Endocrine, and Immune Consequences of Sleep Deprivation // *TORMJ*. — 2011. — Vol. 5. — P. 31-43.
30. Chaput J.-P., Després J.-P., Bouchard C., Tremblay A. Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance // *Diabetologia*. — 2007. — Vol. 50. — P. 2298-2304.
31. Wiebel L. et al. Twenty-four-hour melatonin and core body temperature rhythms: their adaptation in night workers // *Am J. Physiol.* — 1997. — Vol. 272. — P. R984-954.
32. Dawson D., Armstrong S.M. Chronobiotics-drugs that shift rhythms // *Pharmacol. Ther.* — 1996. — Vol. 69. — P. 15-36.
33. Petrovsky N., Harrison L.C. Diurnal rhythmicity of human cytokine production // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 158. — P. 5163-5168.
34. Nelson R.J., Drazen D.L. Melatonin mediates seasonal changes in immune function // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 917. — P. 404-415.
35. Dubrovsky Y.V., Samsa W.E., Kondratov R.V. Deficiency of circadian protein CLOCK reduces lifespan and increases age-related cataract development in mice // *Aging*. — 2010. — Vol. 2. — P. 936-944.
36. Sonni A., Spencer R.M.C. Sleep protects memories from interference in older adults // *Neurobiology of Aging*. — 2015. — Vol. 36. — P. 2272-2281.
37. Boccardi V. et al. From cellular senescence to Alzheimer's disease: The role of telomere shortening. *Ageing Res. Rev.* 2015;22:1-8.
38. Farajnia S., Michel S., Deboer T., vanderLeest H.T., Houben T. et al. Evidence for Neuronal Desynchrony in the Aged Suprachiasmatic Nucleus Clock // *Journal of Neuroscience*. — 2012. — Vol. 32. — P. 5891-5899.
39. Kunz et al. Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 128-134.
40. Kuznetsova S.M., Kamiliva N.M. Mechanisms of Longevity Phenomenon in Azerbaijan // *Journal of Gerontology and Geriatric Medicine*. — 2016. — Vol. 2 (2). — P. 16.
41. Anafi R.C., Pellegrino R., Shockley K.R., Romer M., Tufik S., Pack A.I. Sleep is not just for the brain: transcriptional responses to sleep in peripheral tissues // *BMC Genomics*. — 213. — Vol. 14. — P. 362.
42. Khapre R.V., Kondratova A.A., Patel S., Dubrovsky Y., Wrobel M., et al. BMAL1-dependent regulation of the mTOR signaling pathway delays aging // *Aging*. — 2014. — Vol. 6. — P. 48-57.
43. Lee-Choing T.L. *Sleep Medicine Essential* / T.L. Lee-Choing // Wiley-blackwell. — 2009. — P. 40.
44. Кузнецова С.М., Бачинская Н.Ю., Юрченко Ф.В. Новые возможности препаратов валерианы в неврологической практике // *Журн. неврологии им. Б.М. Маньковського*. — 2015. — № 3. — С. 85-91.

Надійшла до редакції 03.12.2019 р.

SPECIAL FEATURES OF SLEEP AND CIRCADE RHYTHMS IN AGING

V.V. Kusnetsov, L.A. Schevchenko

Abstract

The review article on the characteristics of sleep and circadian rhythms during aging also presents the results of a comprehensive analysis of the influence of the domestic Menovalen containing valerian on the emotional-mnemonic activity, structure and quality of sleep in the elderly, which indicates its positive effect, characterized by a decrease in the level of reactive anxiety and quality improvement sleep. The analysis was carried out in the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine". Analysis results show that use of Menovalen in 60% of patients normalized circadian rhythms, increased sleep duration, reduced the number night awakenings. Under the influence of the drug Menovalen, elderly people also harmonized the bioelectric activity of the brain, which was expressed an increase in alpha rhythm power and a decrease in theta rhythm power.

Keywords: sleep, circadian rhythms, aging, Menovalen.