

УДК 616-092/616.1/.9-616.89

Мадаева И.М., Бердина О.Н.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О «МЕДЛЕННОМ» И «БЫСТРОМ» СНЕ  
И ИХ РОЛЬ В ГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»  
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)**

*Статья представляет собой обзор литературы, посвящённый гипотезам отечественных и зарубежных исследователей как о функциональном назначении сна и его отдельных стадий, так и его роли в развитии некоторых патологических состояний. Интерпретируются основные современные концепции о роли «медленного» и «быстрого» сна, описанные В.М. Ковальзоном. Подробно обрисовывается висцеральная теория сна, доказанная И.Н. Пигаревым, об отсутствии прекращения переработки информации во время «медленного сна» и переходе её на качественно иной уровень (от обработки экстрацептивных импульсов к обработке интрацептивных), что позволяет представить «медленный сон» не только активатором восстановительных процессов в мозговой ткани, но и оптимизатором управления внутренними органами. Значительное место в обзоре уделено революционному открытию в области сомнологии о наличии «дренажной» функции «медленного сна» и его роли в предотвращении «сладжинга» амилоидных белков, являющихся маркерами болезни Альцгеймера (БА), путём активизации глияльной лимфатической системы и уменьшения их агрегации. Это позволяет предположить нарушение функции «очистки мозга» от вредных веществ при патологии сна. Обсуждается роль «быстрого сна» в формировании центральной нервной системы в раннем постнатальном периоде и выполнение им функции психической адаптации, а также заинтересованность дофаминергической системы мозга в регуляции цикла «сон – бодрствование» и в поддержании проявления бодрствования и «быстрого сна». Обосновывается возможный подход к прогнозированию когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений при расстройствах сна с позиции современной нейробиологии и нейрофизиологии сна ещё в детском возрасте.*

**Ключевые слова:** цикл «сон – бодрствование», «медленный сон», «быстрый сон», восстанавливающая функция сна, гипотеза «дренажной» функции сна,  $\beta$ -амилоид, болезнь Альцгеймера

**MODERN IDEAS OF “SLOW SLEEP” AND “REM-SLEEP” AND THEIR ROLE  
IN PATHOGENESIS OF ALZHEIMER’S DISEASE  
(REVIEW OF LITERATURE)**

**Madaeva I.M., Berdina O.N.**

**Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems  
(664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16, Russian Federation)**

*This review discusses the data of new researches on the functional purpose of sleep and its stages, and its role in the development of pathological conditions. The main modern hypotheses and concepts about a role of slow sleep and REM-sleep (rapid eye movement) are interpreted. The visceral theory of slow sleep as an activator of restorative processes in the brain and manager of internal organs functions is described. A brain “drainage” function of slow sleep is known. Recent studies suggest sleep-wake disturbances, for example, obstructive apnea syndrome, may influence Alzheimer’s disease (AD) onset and progression. Possible mechanisms such as functional disorders of brain lymphatic system during slow sleep and the extracellular accumulation of the amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) peptide underlying the relationship between the sleep-wake disturbances and AD are described. The role of REM-sleep in the formation of the central nervous system in the early postnatal period and the performance of the function of mental adaptation are discussed. In this article, we presented data about the role both of neurotransmitters and neuropeptides in the regulation of sleep-wake cycle and the maintenance of wakefulness and REM-sleep. The possible new approach to the forecasting of cognitive and emotional-affective disorders in sleep disturbances is substantiated from the perspective of modern neuroscience and sleep neurophysiology still in childhood is justified.*

**Key words:** sleep-wake cycle, slow sleep, REM-sleep, restoring sleep function, hypothesis of “drainage” sleep function, amyloid- $\beta$  peptide, Alzheimer’s disease

Сон издавна привлекал внимание поэтов, мыслителей и учёных, окутывая флёром таинственности это загадочное состояние. Ещё Аристотель и Гиппократ пытались объяснить физиологические и психологические основы сна и сновидений. Представления о сне менялись с развитием биологии и медицины. Так,

первоначально данный процесс рассматривался как пассивное, однотипное состояние, промежуточное между бодрствованием и смертью. Теперь представляется уже тривиальным то положение, что это состояние является не менее сложным и активным процессом, чем бодрствование. Сон – это жизненно

необходимый периодический функциональный процесс, занимающий треть жизни человека, и для его изучения требуется комплексный разносторонний подход [3, 4, 5, 6, 8, 15, 22, 23]. Огромный вклад в развитии современной сомнологии был внесён исследованиями физиологов и нейробиологов, изучающих сон у животных. Многие проблемы нейробиологии и нейробиологии сна были решены учёными-экспериментаторами [7, 9, 16, 17].

Открытие Е. Асерински и Н. Клейтмана в 1953 г. фазы «быстрого», или «парадоксального», сна, во время которого были обнаружены быстрые движения глазных яблок при закрытых веках и общей полной мышечной релаксации, послужило основанием для современных исследований физиологии сна. Оказалось, что сон представляет собой совокупность двух чередующихся фаз: фазы медленного сна (ФМС), или «ортодоксального» сна, и фазы быстрого сна (ФБС), или «парадоксального» сна. Название этих фаз сна обусловлено характерными особенностями ЭЭГ: во время фазы ФМС регистрируются преимущественно медленные волны, а во время ФБС – быстрый ритм, характерный для бодрствования человека, что дало основание называть эту фазу сна «парадоксальным» сном.

Сон – физиологическое состояние, периодически сменяющее бодрствование и характеризующееся у человека отсутствием сознательной психической деятельности, значительным снижением реакций на внешние раздражители. Данный процесс жизненно необходим. Существует несколько теорий и гипотез о назначении фаз сна. Так, например, о восстанавливающей функции медленного сна, связанного в первую очередь с восстановлением общего и электролитного гомеостаза мозговой ткани известно из работ 80-х годов XX столетия [7, 9, 14, 16, 17, 19, 20, 32]. Однако в настоящее время современные представления о сне демонстрируют энергетическую и информационную составляющую в полифункциональной роли сна. Известно, что во время ФМС осуществляется максимальная секреция различных гормонов, клеточных белков, накопление рибонуклеиновых кислот и других биологически активных веществ. Именно после выраженной нагрузки происходит преобладание в архитектуре сна ФМС. В работах известного сомнолога И.Н. Пигарева, внёсшего значительный вклад в фундаментальную сомнологию [10, 11], было показано, что в фазу медленного сна переработка информации не прекращается, а изменяется: от обработки экстрацептивных импульсов мозг переходит к обработке интрацептивных. В опытах на животных им было показано, что по мере засыпания первичные нейроны зрительной и слуховой коры начинают все в большей степени реагировать на интрацептивную импульсацию, приходящую в кору с внутренних органов. Так, был сделан важнейший вывод, что в состоянии медленного сна переработка информации мозгом не прекращается, а изменяется её характер. Таким образом, функция медленного сна включает не только восстановительные процессы (гомеостаз мозговой ткани), но и оптимизацию управления внутренними органами.

Одна из последних современных гипотез об «очистке» тканей мозга во время медленного сна является революционной и позволяет совершенно по-иному взглянуть на функции сна и их роли в патогенезе различных нарушений. Согласно данной гипотезе, в период бодрствования накапливаются различные т. н. «уродливые несвернутые» белки с искажённой структурой, которые не могут быть «уложены и исправлены» шаперонами и не подвергаются протеолизу. К ним также относится белок  $\beta$ -амилоид, являющийся маркером болезни Альцгеймера, который образуется также в норме в период продолжительного бодрствования. David Holtzman и его коллеги выяснили, что уровень растворимого  $\beta$ -амилоида в спинномозговой жидкости повышается во время бодрствования и снижается во время сна [13, 21]. В организме такие белки как бы «утилизируются» с помощью лимфатической системы, а в головном мозге данную функцию выполняет глиальная лимфатическая система. Существование данной системы доказала совсем недавно (в 2013 г.) группа учёных под руководством М. Nedergaard [24, 38]. Следует отметить, что данная система активизируется только в период медленного сна, во время которого повышается текучесть ликвора. С помощью двухлучевой конфокальной микроскопии было показано, что во время сна у лабораторных мышей астроциты сжимаются, соответственно, объём клеток головного мозга сокращается более чем на половину, что приводит к расширению межклеточных канальцев, заполненных спинномозговой жидкостью, которые и выполняли роль «мусоропровода» по выведению токсинов и белков. Эксперименты проводились на мышах, в геноме которых присутствует мутантная форма человеческого гена APP. Оказалось, что сон влияет и на агрегацию  $\beta$ -амилоида. Хроническое недосыпание в течение трёх недель (мышам разрешили спать только по четыре часа в сутки) привело к образованию существенно большего количества бляшек, по сравнению с мышами, жившими в нормальном режиме. Напротив, у мышей, получавших ежедневную дозу препарата от бессонницы под названием альморексант (almorexant), агрегация  $\beta$ -амилоида заметно снизилась. Чтобы подтвердить свои результаты, учёные проверили, меняется ли также уровень  $\beta$ -амилоида в спинномозговой жидкости (СМЖ) людей с течением суток. Для этой цели были исследованы образцы СМЖ десяти здоровых мужчин. Оказалось, что, как и у мышей, уровень амилоида в людей понижается во время сна и повышается после пробуждения. Этот результат позволяет предположить, что сон может влиять и на образование бляшек у людей. Известно, что очень многие пациенты, страдающие болезнью Альцгеймера, испытывают проблемы со сном [36]. Известно, что синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) связан с повышенным риском болезни Альцгеймера, равно как и ожирение [26, 27]. Таким образом, ещё одна функция медленного сна – это состояние жизнедеятельности, необходимое для «очистки мозга» от вредных веществ [2].

В норме ночной сон человека включает последовательную смену стадий медленного и «быстрого»

сна, что в целом составляет завершённый цикл сна. Ночной сон обычно состоит из 4–6 завершённых циклов, каждый из которых начинается с первых фаз «медленного» сна и завершается фазой «быстрого» сна (ФБС). Длительность цикла у здорового человека относительно стабильна и составляет 90–100 мин. В первых двух циклах преобладает «медленный» сон, в последних – «быстрый», а дельта-сон резко сокращён и даже может отсутствовать. Общая продолжительность ночного сна составляет 6,5–8,5 часов. Продолжительность каждого функционального состояния за период сна неодинаковая. Бодрствование у здоровых взрослых людей не занимает более 55 мин от сна. Первая стадия сна также незначимо представлена внутри сна и занимает от 2 до 5 %. Вторая стадия колеблется от 45 до 55 %, дельта-сон – от 13 до 23 %, быстрый сон – от 20 до 25 % [31, 35]. В процессе онтогенеза структурная организация сна претерпевает выраженную трансформацию. Так, если у новорождённого процент времени, приходящийся на ФМС, составляет от 9 до 25 %, то к возрасту 6 месяцев представленность этой фазы увеличивается до 17–36 %, а к 1 году – 21–42 % от общей продолжительности сна. По мере созревания физиологических систем головного мозга, связанных с регуляцией сна, ФМС занимает доминирующее место, и к подростковому возрасту её продолжительность достигает 55–73 %. Параллельно происходит уменьшение представленности ФБС с 50–80 % у новорождённых, до 40 % к возрасту 3–5 месяцев, а к 3–5 годам продолжительность ФБС достигает уровня подростков и взрослых и составляет 20–25 % [33, 37]. Основная функция «быстрого сна» – психическая адаптация. Во время «быстрого» сна происходит восстановление объёмов кратковременной памяти, эмоционального равновесия, нарушенной системы психологических защит [29]. Известно, что при депрессивных состояниях, обострении внутренних конфликтов и связанном с ними ростом эмоционального напряжения ФБС наступает быстро после засыпания, глубокие фазы медленноволнового сна стёрты, а утром имеет место либо раннее пробуждение, либо ненормальный по длительности затяжной «быстрый» сон [1]. Изменение состояния ФБС, а также существенная реорганизация поверхностных стадий медленноволнового сна имеют место и у лиц с высоким уровнем тревожности [12].

ФБС является эволюционно более ранним по происхождению, чем ФМС, т. к. быстрый сон запускается из наиболее древних структур – ромбовидного и продолговатого мозга. Данная фаза сна доминирует в раннем онтогенезе. Сейчас является известным фактом необходимость сенсорной информации для обеспечения нормального роста и формирования нервной ткани. В период внутриутробного развития и в ранний постнатальный период происходит эндогенная стимуляция сенсорных систем во время быстрого сна, что и позволяет утверждать о роли быстрого сна в формировании центральной нервной системы. Однако по мере прекращения митотического деления нейронов головного мозга количество быстрого сна уменьшается. В.М. Ковальзоном в 2011 г. была выдвинута гипотеза, согласно которой быстрый сон представляет собой результат эволюционной

трансформации примитивного бодрствования холоднокровных.

Согласно современной модели регуляции быстрого сна (Сейпера – Люппи) [2, 18, 25, 28, 30], за активацию центра быстрого сна ответственны нейроны REM-on и REM-off (тормозные и активирующие нейроны). Нейронные цепочки ствола регулируют кортикальную активность и мозговой «переключатель» путём активации тормозных нейронов, а нейронные цепочки, регулирующие атонию, – путём гиперполяризации (торможения) мотонейронов.

Предметом дискуссий в современной сомнологической литературе является роль дофаминергической системы мозга в регуляции бодрствования и сна. О существовании норадренергической, серотонинергической и гистаминергических систем мозга, клетки которых оказывают активирующее воздействие во время бодрствования, снижая свою импульсацию в медленном сне, и «выключаются» полностью в быстром сне, известно, и это доказано исследованиями уже известных авторов. В настоящее время обнаружено, что концентрация внеклеточного дофамина снижается в медленном сне и повышается в быстром сне, по сравнению с бодрствованием. Избыточное количество мозгового дофамина характерно для психиатрических больных. Так, при шизофрении применение антипсихотиков направлено на подавление дофаминергической передачи, что приводит к подавлению сновидений в быстром сне. При болезни Паркинсона недостаточная дофаминергическая передача требует назначения агонистов дофамина, что приводит к увеличению сновидений у таких больных. Это подтверждает теорию нейропсихолога М. Solms о том, что подавление быстрого сна не обязательно сопровождается потерей сновидений. Т.е. наличие дофаминергической системы передачи нервных импульсов позволяет сохранять сновидения и без быстрой фазы сна [34]. Тем не менее, дофаминергические нейроны связаны с регуляцией цикла «сон – бодрствование», поддерживая проявления бодрствования и быстрого сна.

Современные возможности оптогенетических и хемотропических методов исследования, двухлучевой микроскопии, нейросканирования позволяют приоткрыть завесу тайны регуляции фаз сна. На сегодняшний день представления об иерархической организации системы «центров бодрствования» связаны с нейронами латерального гипоталамуса, выделяющего пептид орексин (гипокретин) и ядра заднего гипоталамуса, секретирующего гистамин. Доказано, что глутаматергическая активирующая система вызывает реакцию пробуждения и поддерживает кору в состоянии тонической деполяризации в бодрствовании и быстром сне.

Таким образом, описанные в настоящем обзоре современные представления о роли и функции сна, некоторые фундаментальные представления о процессах регуляции сна не могут не влиять на выбор клинических подходов к изучению цикла «сон – бодрствование» в различных возрастных периодах. Так, доказанный постулат о дисбалансе тормозных и активирующих систем головного мозга в патогенезе наиболее распространённых нарушений сна связан



также и с вопросами нейробиологического старения. На наш взгляд, крайне актуальна для дальнейшего изучения нарушений сна в генезе болезни Альцгеймера (БА) выдвинутая М. Nedergaard гипотеза о «дренажной» функции мозга во время сна, описанная выше. Учитывая этот факт и присутствие маркеров БА ( $\beta$ -амилоида 42 и пре-сенилина) в здоровом организме с раннего возраста, учёными Чикагского университета было проведено исследование данных биологических субстанций у детей с СОАС и ожирением. Было выявлено, что значимое повышение уровня  $\beta$ -амилоида 42, по сравнению со значениями у здоровых, обнаруживается у детей с ожирением (в 1,3 раза), синдромом обструктивного апноэ сна (в 2,2 раза), а наибольший уровень – при сочетании СОАС и ожирения (более чем в 4 раза). Учёными также было доказано положительное влияние аденотонзилэктомии на уровень данного белка (снижение более чем в 2 раза).

Таким образом, понимание фундаментальных основ сомнологии, выявление специфических маркеров когнитивной дисфункции при расстройствах сна и метаболических нарушениях ещё в детском возрасте позволит создать прогностическую модель развития мнестико-интеллектуальных нарушений в старшем возрасте и разработать методы их ранней профилактики и коррекции.

#### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Дунаевский Л.В. Регулирование параметров сна путем физических воздействий во сне и проблемы лечения патологий психики // Сон – окно в мир бодрствования: тез. докл. 2-й Рос. школы-конф. с междунар. участием (1–3 окт. 2003 г.). – М., 2003. – С. 37–38.
2. Dunaevskiy LV. (2003). Regulation of sleep parameters by physical impacts hora somni and the problems of treatment of mental pathologies [Regulirovanie parametrov sna putem fizicheskikh vozdeystviy vo sne i problemy lecheniya patologiy psikhiki]. *Son – okno v mir boдрstvovaniya: tezisy dokladov 2-y Rossiyskoy shkoly-konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Moskva, 37–38.
3. Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна // В кн.: Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина; под ред. М.Г. Полуэктова. – М., 2016. – С. 264–296.
4. Kovalzon VM. (2016). Neurophysiology and neurochemistry of sleep [Neyrofiziologiya i neyrokhiimiya sna]. *Somnologiya i meditsina sna. Natsional'noe rukovodstvo pamyati A.M. Veyna i Ya.I. Levina*. Moskva, 264–296.
5. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование – сон. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 240 с.
6. Kovalzon VM. (2012). Basic concepts of somnology. Physiology and neurochemistry of a sleep – wake cycle [Osnovy somnologii. Fiziologiya i neyrokhiimiya tsikla boдрstvovanie – son]. Moskva, 240 p.
7. Левин Я.И., Полуэктов М.Г. Сомнология и медицина сна. Избранные лекции. – М.: Медфорум, 2013. – 430 с.
8. Levin YI, Poluektov MG. (2013). Somnology and sleep medicine. Selected lectures [Somnologiya i meditsina sna. Izbrannyye lektsii]. Moskva, 430 p.
9. Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Нарушения сна в клинике внутренних болезней // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – № 2. – С. 14–17.
10. Madaeva IM, Kolesnikova LI. (2003). Sleep disorders in general medicine [Narusheniya sna v klinike vnutrennikh bolezney]. *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (2), 14–17.
11. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Солодова Е.И., Семенова Н.В. Климактерический синдром и нарушения сна // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2 (84). – С. 173–177.
12. Madaeva IM, Kolesnikova LI, Solodova EI, Semenova NV. (2012). Menopausal syndrome and sleep disorders [Klimaktericheskiy sindrom i narusheniya sna]. *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (2), 173–177.
13. Оганесян Г.А., Романова И.В., Аристакесян Е.А., Ватаев С.И., Кузик В.В. Эволюция цикла бодрствование-сон и телэнцефало-диэнцефальное взаимодействие у позвоночных // Российский физиологический журнал. – 2011. – № 97. – С. 337–350.
14. Oganesyanyan GA, Romanova IV, Aristakesyan EA, Vataev SI, Kuzin VV. (2011). Evolution of wake – sleep cycle and telencephalo-diencephalic interaction in vertebrates [Evolyutsiya tsikla boдрstvovanie-son i telentsnefalo-dientsefal'noe vzaimodeystvie u pozvonochnykh]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal*, (97), 337–350;
15. Петров А.М., Гиниатуллин А.Р. Нейробиология сна: современный взгляд (учебное пособие). – Казань: КГМУ, 2012. – 110 с.
16. Petrov AM, Giniatullin AR. (2012). Neurobiology of sleep: modern view [Neyrobiologiya sna: sovremennyy vzglyad]. Kazan, 110 p.
17. Пигарев И.Н. Висцеральная теория сна // Журнал высшей нервной деятельности. – 2013. – № 63 (1). – С. 86–104.
18. Pigarev IN. (2013). Visceral theory of sleep [Vistseral'naya teoriya sna]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti*, 63 (1), 86–104.
19. Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Асинхронное развитие сна как вероятная причина снижения когнитивных функций и возникновения ряда патологических состояний, связанных с циклом «сон – бодрствование» // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства-2». – 2014. – № 22. – С. 6–16.
20. Pigarev IN, Pigareva ML. (2014). Asynchronous sleep as a probable cause of degradation of cognitive functions and development of various pathological conditions connected with the sleep – wake cycle [Asinkhronnoe razvitie sna kak veroyatnaya prichina snizheniya kognitivnykh funktsiy i vozniknoveniya ryada patologicheskikh sostoyaniy, svyazannykh s tsiklom «son – boдрstvovanie»]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya. Spetsvypusk «Son i ego rasstroystva-2»*, (22), 6–16;
21. Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Сон, эмоции и висцеральный контроль // Физиология человека. – 2013. – Т. 39, № 6. – С. 31–44.
22. Pigarev IN, Pigareva ML. (2003). Sleep, emotion and visceral control [Son, emotsii i vistseral'nyy kontrol']. *Fiziologiya cheloveka*, 39 (6), 31–44.
23. Роттенберг В.С. Сон и стресс // Вопросы психологии. – 2009. – № 5. – С. 64–73.

Rotenberg VS. (2009). Sleep and stress [Son i stress]. *Voprosy psikhologii*, (5), 64-73.

13. Andrew SP, Yu LL, Kowgier M, Schneider JA, Buchman AS, Bennett DA. (2013). Sleep modifies the relation of APOE to the risk of Alzheimer disease and neurofibrillary tangle pathology. *JAMA Neurol.*, 70 (12). doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4215.

14. Benington JH. (2000). Sleep homeostasis and the function of sleep. *Sleep*, 23, 959-966.

15. Brown RE., Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiol. Rev.*, 92, 1087-1187.

16. Desmedt JE, Tomberg C. (1994). Transient phase-locking of 40-Hz electrical oscillations in prefrontal and parental human cortex reflects the process of conscious somatic perception. *Neurosci. Lett.*, 168, 126-129.

17. Fletcher EC. (2000). Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respiratory Physiology*, 119, 189-197.

18. Fuller P, Sherman D, Pedersen NP, Saper B, Lu J. (2011). Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. *J. Neurol.*, 519, 933-956.

19. Garcia-Rill E. (1991). The pedunculopontine nucleus. *Progr. Neurobiol.*, 36, 363-387.

20. Gary KA, Winokur SD. (1996). Total sleep deprivation and waking activity. *Environ. Med.*, 67, 513-519.

21. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, Fujiki N, Nishino S, Holtzman DM. (2009). Amyloid- $\beta$  dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*. doi: 10.1126/science.1180962.

22. Kryger MH, Roth T, Dement WC. (2011). Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th ed. St. Louis, Missouri, 1766 p.

23. Lim MM, Szymusiak R. (2015). Neurobiology of arousal and sleep: updates and insights into neurological disorders. *Curr. Sleep Med. Rep.*, 1, 91-100.

24. Lundgaard I, Lu ML, Yang E, Peng W, Mestre H, Hitomi E, Deane R, Nedergaard M. (2017). Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. *J. Cerebral Bloodflow Metab.*, 37 (6), 2112-2124.

25. Luppi P-H, Clement O, Fort P. (2013). Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 23, 786-792.

26. Osorio R, Gumb T, Pirraglia E, Varga A. (2015). Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*, 84 (19), 1964-1971.

27. Ostergaard SD, Mukherjee S, Sharp SJ. (2015). Associations between potentially modifiable risk factors and Alzheimer disease: a Mendelian randomization study. *PLoS Med.*, 12 (6), e1001841;

28. Ramaligam V, Chen MC, Saper CB, Lu J. (2013). Perspectives on the rapid eye movement sleep switch in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*, 14, 707-713.

29. Sadeh A, Keinan G, Daon K. (2004). Effects of stress on sleep: The moderating role of coping style. *Health Psychol.*, 23, 542-545;

30. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. (2010). Sleep state switching. *Neuron.*, 68 (6), 1023-1042.

31. Siegel JM. (2000). Brainstem mechanisms generation REM sleep. In: Kryger MH, Roth N, Dement WC. (eds.). *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia, 112-133.

32. Shapiro CM, Flanigan MJ. (1993). Function of sleep. London, 240 p.

33. Sheldon SH. (2005). Polysomnography in infants, children and adolescents. In: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH. (eds.). *Principles of pediatric sleep medicine*, 49-71.

34. Solms M. (2013). Dreaming is not controlled by hippocampal mechanisms. *Behav. Brain Sci.* 36 (6), 634-659.

35. Vyazovsky V, Borbely AA, Tobler I. (2006). Unilateral vibrissae stimulation during waking induces interhemispheric EEG asymmetry during subsequent sleep in the rat. *J. Sleep Res.* 9, 367- 371.

36. Vitiello MV, Borson S. (2001). Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*, 15, 777-796.

37. Witmans M, Keens T. (2003). Obstructive apnea/hypopnoeas in children and adolescents. *Amer. J. Respirat. Critic. Care Med.*, 168, 1540 p.

38. Xie L, Kang H, Xu Q, Michael J, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen D, Nicholson G, Iliff J, Takano T, Deane R, Nedergaard M. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 373, 342-377.

#### Сведения об авторах Information about authors

**Мадаева Ирина Михайловна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, руководитель сомнологического центра ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: nightchild@mail.ru)

**Madaeva Irina Michailovna** – Doctor of Medical Sciences, Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Head of the Somnological Centre of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; e-mail: nightchild@mail.ru)

**Бердина Ольга Николаевна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории педиатрии и нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (тел. (3952) 20-73-67; e-mail: goodnight\_84@mail.ru)

**Berdina Olga Nikolaevna** – Candidate of Medical Sciences, Leading Research Officer at the Laboratory of Pediatrics and Neurophysiology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (tel. (3952) 20-73-67; e-mail: goodnight\_84@mail.ru)