

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.5.33>

Роль циркадной системы в поддержании гомеостаза организма млекопитающих (обзор литературы)

О.В. Белявский, Е.С. Пашинская, В.В. Побяржин

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №5. – С. 33-44.

The role of the circadian system in maintaining homeostasis of the mammalian organism (literature review)

A.V. Bialiauski, E.S. Pashinskaya, V.V. Pabiarzhyn

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(5):33-44.

Резюме.

Одним из самых значимых факторов, влияющих на жизнь в условиях нашей планеты, является циклическая смена дня и ночи. Для успешной адаптации и выживания в окружающей среде у самых разных существ, от одноклеточных до млекопитающих, выработались механизмы синхронизации с внешними условиями для управления функциями организма в соответствии с ежедневными изменениями освещенности и температуры во внешней среде. Это привело к возникновению ритмов в регуляции физиологических процессов, которые были названы циркадными ритмами. У животных эти ритмы проявляются прежде всего в работе нервной и эндокринной систем, обеспечивая регуляцию поведения и внутренней среды. В основе циркадной регуляции лежит работа циркадных часов в супрахиазматическом ядре гипоталамуса. Супрахиазматическое ядро имеет связи со множеством структур ЦНС, что обеспечивает четкие и устойчивые ритмы регуляторных процессов в организме. Периферические ткани также имеют клеточные циркадные часы, которые синхронизируются с главными часами в супрахиазматическом ядре. Циркадная система обеспечивает адекватную регуляцию организма без синхронизации с внешними условиями, однако она уязвима по отношению к различным факторам.

Ключевые слова: циркадные ритмы, циркадные часы, сон, бодрствование, супрахиазматическое ядро.

Abstract.

One of the most significant factors that affect life on our planet is the cyclic change of day and night. For successful adaptation to and survival in the environment, various creatures from unicellular to mammals have developed mechanisms of synchronization with external conditions to control body functions in accordance with daily light changes and ambient temperature. This has led to the emergence of rhythms that regulate physiological processes, which were called circadian rhythms. In animals, these rhythms primarily affect the work of the nervous and endocrine systems which regulate their behaviour and internal environment. The operation of the circadian clock in the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus is the basis of circadian regulation. The suprachiasmatic nucleus has connections with many of the central nervous system structures, which provides clear and stable rhythms of regulatory processes in the body. Peripheral tissues also have a cellular circadian clock that is synchronized with the central clock in the suprachiasmatic nucleus. The circadian system provides adequate body regulation without synchronization with external conditions, but it is vulnerable to various factors.

Keywords: circadian rhythms, circadian clock, sleep, wakefulness, suprachiasmatic nucleus.

Некоторые сведения из истории изучения циркадных ритмов

Вероятно, впервые суточные ритмы были описаны для растений: в 324-323 гг. до н.э. Андростен наблюдал за движениями листьев в течение дня у тамаринда. Французский астроном Жан Жак де Мейрен (1729 г.) описал ежедневные движения листьев у мимозы стыдливой – они повторялись с определённой периодичностью, даже если растения помещались в темноту. В 40-50-е годы XX века Ф. Хальдберг изучал суточные ритмы у животных и человека – регуляцию сна и бодрствования, мозговую активность, выработку гормонов. Он предложил заменить определение «суточные ритмы» на «циркадные» (лат. *circa* – около, *diem* – день) [1].

Открытия часовых генов, определяющих циркадную ритмичность, можно считать ключевыми событиями в изучении циркадных ритмов. В 1971 году ученые С. Бензер и Р. Конопка из Калифорнийского технологического института выдвинули идею о наличии у организмов генов, ответственных за циркадные ритмы. В результате исследований над мушками *Drosophila melanogaster* было установлено, что мутации неизвестного гена нарушают у них работу циркадных часов. Был определен участок гена в X-хромосоме, который назвали *Period*.

В начале 1980-х годов Д. Такахаши и М. Менакер выяснили, что шишковидная железа курицы ритмично выделяет мелатонин, и эти ритмы сохраняются *in vitro*. В 1984 году американские генетики М. Янг, Д. Холл и М. Росбаш идентифицировали ген *Period*, доказали его связь с циркадными ритмами, локализовали белок PER, кодируемый геном *Period*, и обнаружили две мутации данного гена. В 1990 году М. Ральф и коллеги по результатам опытов с хомяками, связанных с трансплантацией супрахиазматического ядра гипоталамуса, предположили, что оно может являться местом расположения циркадных пейсмекерных клеток, которые генерируют явные циркадные ритмы у млекопитающих. Позже, в 1996 году, это было подтверждено Р. Сильвером и коллегами. Они выяснили, что трансплантация супрахиазматического ядра восстанавливает ритмы циркадной активности у животных, у которых было удалено собственное супрахиазматическое ядро. В обоих случаях восстановленные ритмы всегда отражали период генотипа донора независимо от генотипа хозяина. В 1994 году М. Янгом

был обнаружен другой часовой ген – *Timeless*, кодирующий белок TIM, необходимый для транспорта белка PER в ядро, где последний блокирует активность гена *Per*. Был также идентифицирован ген *Doubletime*, кодирующий белок DBT, который задерживал накопление белка PER. М. Янг изучил более 7 тыс. циркадных мутаций у дрозофил. В 1997 году Д. Такахаши с коллегами обнаружили часовой ген *Clock*, который активирует транскрипцию генов *Per* и *Timeless*. В 2017 году М. Янг, Д. Холл и М. Росбаш открыли и доказали молекулярный механизм контроля циркадных ритмов.

Циркадная ритмичность процессов в организме

В течение суток многие параметры внутренней среды организма имеют ритмические колебания в соответствии с циклическими изменениями в окружающей среде. У млекопитающих эти колебания создаются и контролируются так называемыми циркадными часами, расположенными в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (СХЯ). Циркадные часы могут сохранять ритм (около 24 часов для человека) и без синхронизации с внешней средой, однако в обычных условиях они получают информацию об изменении освещения [2] и температуры, питания [3], задавая ритмичность другим процессам, таким как цикл сна и бодрствования, регуляция температуры тела, работа сердечно-сосудистой системы, активность иммунной системы, когнитивная активность, пищевое поведение и работа эндокринной системы [2, 4].

Различные параметры, такие как артериальное давление, частота сердечных сокращений, функции эндотелия сосудов проявляют циркадную ритмичность. У лиц с патологиями сердечно-сосудистой системы в утренние часы наблюдается увеличение количества инсультов, инфарктов миокарда и внезапных сердечных смертей [5] в связи с активацией симпатической нервной системы, повышением артериального давления и увеличением частоты сердечных сокращений.

Иммунная система также имеет суточные колебания, проявляющиеся в количестве циркулирующих гемопоэтических клеток и цитокинов. К примеру, количество гемопоэтических стволовых клеток и зрелых лейкоцитов у человека достигает максимума в ночное время и снижается во время бодрствования. И наоборот, уровни провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли и

интерлейкина-1 β достигают пика в начале бодрствования [4].

Циркадная ритмичность проявляется во многих эндокринных системах, включая гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую, гипоталамо-гипофизарно-гонадную оси [6, 7]. Некоторые эндокринные ритмы напрямую зависят от супрахиазматического ядра (например, выделение мелатонина и кортизола), в то время как другие в большей степени регулируются состояниями сна или бодрствования (например, выделение гормона роста). Аналогичная взаимосвязь наблюдается с циклом приема пищи: на ряд гормональных колебаний (например, лептина) влияют как циркадные часы, так и пищевое поведение. Однако человек способен преодолевать ритмы, навязанные циркадной системой, бодрствуя или принимая пищу в любое удобное ему время.

Главные циркадные часы: супрахиазматическое ядро гипоталамуса. Периферические часы

У млекопитающих эндогенная циркадная ритмичность генерируется главными циркадными часами, расположенными в супрахиазматическом ядре гипоталамуса – двусторонней структуре, состоящей примерно из 50 000 нейронов у людей и 20 000 у крыс и расположенной в переднем гипоталамусе непосредственно над перекрестом зрительных нервов рядом с третьим желудочком [8]. Морфологически СХЯ делится на вентрально расположенное «ядро», примыкающее к зрительному перекресту, и дорсально расположенную «оболочку», получающую сигналы от «ядра» [9]. «Ядро» воспринимает приходящие по зрительным путям световые стимулы и содержит нейроны, выделяющие вазоактивный интестинальный пептид, гастрин-рилизинг пептид и другие медиаторы. Нейроны оболочки содержат нейропептид вазопрессин, ангиотензин-II, мет-энкефалин [10]. Вазопрессин, вазоактивный интестинальный пептид и гастрин-рилизинг пептид обнаружены в супрахиазматическом ядре у многих видов млекопитающих и являются основными нейромедиаторами его эфферентных проекций [11]. Кроме того, нейроны СХЯ выделяют глутамат и γ -аминомасляную кислоту, опосредующую сигналы внутри самого супрахиазматического ядра. Однако строение СХЯ и медиаторное звено имеют различия у разных видов.

В генерации и поддержании циркадных ритмов в СХЯ участвуют часовые гены (*Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *Tim*, *Clock*, *B-mal1*, *CK1 β /d*), часто называемые «каноническими часовыми генами», которые взаимодействуют в сложной транскрипционной/трансляционной обратной связи [12]. Основу молекулярных часов СХЯ составляют четыре часовых белка: два активатора (CLOCK и BMAL1) и два репрессора (PER и CRY), а также киназы и фосфатазы, регулирующие локализацию и стабильность этих часовых белков. Факторы транскрипции CLOCK и BMAL1 накапливаются в цитоплазме нейронов СХЯ и гетеродимеризуются в ядре. Далее комплекс CLOCK:BMAL1 активирует транскрипцию генов *Period (Per)* и *Cryptochrome (Cry)*, что приводит к накоплению белков PER и CRY. По мере увеличения их уровня в цитоплазме PER и CRY димеризуются, вновь входят в ядро, где подавляют собственную транскрипцию, воздействуя на комплекс CLOCK:BMAL1. Далее белки PER и CRY деградируют, репрессия CLOCK:BMAL1 ослабевает, и цикл повторяется. Данные процессы составляют основную петлю транскрипции/трансляции [13, 14]. Известно, что циркадные колебания экспрессии часовых генов могут сохраняться в супрахиазматическом ядре *in vitro* в течение многих недель и месяцев. Согласованная ритмическая активность нейронов СХЯ работает в качестве пейсмекера для подчиненных ему периферических тканей, в клетках которых также ритмично экспрессируются часовые гены [3].

Супрахиазматическое ядро образует связи с самыми разными областями мозга [15, 16]. Большинство прямых связей СХЯ оканчивается в близлежащих структурах – промежуточном мозге и базальных отделах переднего мозга. Отсюда сигналы передаются в вегетативную и нейроэндокринную системы, а также в центральные структуры, регулирующие аффективные, сенсорные и моторные функции, а также в области мозга, регулирующие сон [14]. Полисинаптические проекции СХЯ затрагивают шишковидную железу, вызывая ночью выработку мелатонина. СХЯ имеет связи через субпаравентрикулярную зону с центральными симпатическими и парасимпатическими ядрами (например, дорсальным моторным ядром блуждающего нерва). Симпатические сигналы к надпочечникам преобразуются в гормональные (глюкокортикоидные) сигналы. Глюкокортикоиды в периферических органах млекопитающих активируют их собственные ча-

совые гены, синхронизируя ритм СХЯ с ритмами периферических тканей. Экспрессия часовых генов выявляется в легких, почках, сердце, мышцах и других тканях [11]. Возможно, практически во всех тканях организма есть периферические часы, синхронизирующиеся с СХЯ, и они контролируют самые разные процессы, например, обмен глюкозы под контролем «часов» печени и поджелудочной железы, овуляцию под контролем «часов» яичников, заживление ран под контролем «часов» кожи [3]. Таким образом, «центральное время», устанавливаемое часовыми генами супрахиазматического ядра через нейронные и гормональные сигналы, синхронизирует «региональное время» во всем теле, обеспечивая поддержание гомеостаза.

Основные афферентные входы в супрахиазматическое ядро

Изменение степени освещенности в результате смены дня и ночи – это главный синхронизирующий фактор для циркадных ритмов. Зрительная система обеспечивает синхронизацию циркадных часов как напрямую с фоторецепторов сетчатки, так и через ретиногипоталамический тракт (РГТ) [12], проходящий в составе зрительного нерва. РГТ начинается с ганглиозных клеток сетчатки, содержащих пигмент меланопсин, и передает световую (но не зрительную) информацию в СХЯ, переднебоковой гипоталамус, субпаравентрикулярную зону и супраоптическую область [14]. Также пути от РГТ идут в верхний шейный ганглий и затем в эпифиз, где происходит синтез мелатонина. Кроме того, эта система посылает световую информацию и к другим областям мозга, участвующим в реакциях на свет, включая сужение зрачка и индукцию сна [17].

Еще одна важная афферентная система супрахиазматического ядра находится в межгеникулярном листке таламуса (МЛТ) – части латерального коленчатого тела, располагающейся между его дорсальным и вентральным ядрами. Проекция МЛТ в СХЯ называется геникулогипоталамическим трактом (ГГТ), нервные окончания которого выделяют нейропептид Υ и γ -аминомасляную кислоту. Сигналы сетчатки передаются в межгеникулярный листок таламуса частично с помощью коллатералей аксонов ретиногипоталамического тракта. Система МЛТ/ГГТ обеспечивает дополнительный путь, по которому световые сигналы могут достигать супрахиазма-

тического ядра. Межгеникулярный листок таламуса может играть значительную роль в работе циркадной системы в условиях сезонно изменяющейся продолжительности дня, а также в регуляции циркадной системы несветовыми стимулами – механосенсорными или метаболическими [18].

Таким образом, целостность первичных зрительных центров мозга не является единственным необходимым условием для поддержания циркадных ритмов. В опытах было показано, что у линий мышей с дегенерированной сетчаткой, у которых почти все классические фоторецепторы (т.е. палочки и колбочки) утрачиваются к взрослому возрасту, сохраняются нормальные циркадные реакции на свет. Аналогичные результаты были получены у генетически модифицированных мышей с общим отсутствием в процессе развития как палочек, так и колбочек. Данные факты позволяют объяснить, почему у некоторых полностью слепых людей воздействие света способно подавить уровень мелатонина, указывая на то, что зрительную слепоту не следует приравнивать к «циркадной слепоте».

Наконец, третья важная афферентная система супрахиазматического ядра происходит от ядер шва ствола мозга, выделяющих серотонин, особенно ядра срединного шва [19]. Дополнительные восходящие серотонинергические пути идут от дорсального ядра шва в межгеникулярный листок таламуса, обеспечивая второй путь серотонинергического входа в СХЯ. Многочисленные данные говорят о причастности связей серотонинергических нейронов с супрахиазматическим ядром и межзубчатым листком таламуса в модуляции световых и несветовых эффектов на СХЯ. Эти эффекты опосредуются рецепторами серотонина 5-HT_{1A} и 5-HT_7 в супрахиазматическом ядре, межгеникулярном листке таламуса и ядрах шва, а также рецепторами 5-HT_{1B} , расположенными пресинаптически на концах ретиногипоталамического тракта [20].

Существует еще несколько других структур, обеспечивающих афферентный ввод в циркадную систему: норадренергические проекции из голубого пятна, холинергические проекции из базального переднего мозга и покрышки моста, а также гистаминергические проекции из заднего отдела гипоталамуса [21]. В целом супрахиазматическое ядро имеет моносинаптические связи по крайней мере с 35 различными областями мозга, [16] позволяя ему регулировать циркадные ритмы под воздействием внешних и внутренних

сигналов [14]. Если сюда включить полисинаптические входы в СХЯ, то число областей мозга составляет более 80 [16].

Цикл сон-бодрствование

Вероятно, циркадная регуляция цикла сон-бодрствование создает основу для других ритмичных процессов в организме. Состояния сна и бодрствования характеризуются специфическими состояниями мозговой активности, работой эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, активности иммунной системы и т.д. Понятно, что нормальный сон важен для функционирования организма и, прежде всего, работы нервной системы: ее развития, процессов памяти и обучения, удаления продуктов метаболизма нейронов [22, 23]. Важность сна для организма показана в опытах с крысами, которых лишали сна, и те погибали в течение 2-3 недель.

Управление состояниями сна и бодрствования

В формировании и поддержании состояний сна и бодрствования участвует множество нервных центров. Опыты итальянского физиолога Морuzzi и американского исследователя Мэгюна еще в 1949 г. показали, что переход от сна к бодрствованию проявляется десинхронизацией – сменой характера электрической активности мозга от высокоамплитудных низкочастотных ритмов глубокого сна к низкоамплитудным высокочастотным ритмам бодрствования. Было обнаружено, что десинхронизация запускается под воздействием ретикулярной формации. В регуляции цикла сон-бодрствование задействовано большое количество медиаторов, включая орексины, ацетилхолин, глутамат и моноамины (гистамин, серотонин, норадреналин, дофамин).

Орексиновая система. Орексины (гипокретины) синтезируются небольшой популяцией гипоталамических нейронов (около 1100-3400 у крысы, 50000-80000 у человека), наиболее многочисленных в периферикальной зоне латеральной гипоталамической области. У животных орексиновые нейроны активны во время бодрствования, особенно когда те участвуют в произвольном поведении, таком как уход за внешностью, прием пищи и исследовательское поведение [24]. К примеру, у белчьей обезьяны *Saimiri sciureus*, у которой цикл сна и бодрство-

вания сопоставим с таковым у человека, уровень орексина достигает пика во второй трети дня и остается повышенным во время длительного бодрствования [25]. Функцией орексинов также является пробуждение организма в случае низкой концентрации питательных веществ в крови, поэтому они являются важным звеном в регуляции пищевого поведения. Различные метаболические сигналы (повышение уровня глюкозы в крови, гормон грелин и нейропептид Y), которые усиливаются после приема пищи, тормозят активность орексиновых нейронов *in vitro* [26].

Орексиновые нейроны образуют связи с нейронами всех отделов мозга, но в качестве основных мишеней можно выделить четыре области: плотную внутригипоталамическую иннервацию; моноаминовые системы (голубое пятно, вентральная тегментальная область, туберомамиллярное ядро и ядра шва ствола мозга); передний мозг и медиальный таламус [24]. Потеря орексиновых нейронов приводит к нарколепсии [27] – стойкой и непреодолимой сонливости в дневное время.

Холинергическая система. Базальный передний мозг и ствол мозга содержат большие группы холинергических нейронов, которые способствуют бодрствованию и быстрому сну, а также участвуют в процессах обучения и памяти. Базальный передний мозг – это область, окружающая переднюю часть гипоталамуса, которая включает медиальную перегородку, преоптическое ядро, диагональную полосу Брока и безымянное вещество. Большинство холинергических нейронов активны во время бодрствования и быстрого сна и образуют связи с корой больших полушарий и гиппокампом [28]. Базальный передний мозг также содержит большую популяцию нейронов, которые выделяют γ -аминомасляную кислоту, подавляя тормозные нейроны коры и способствуя ее активации [29]. Другая группа холинергических нейронов находится в варолиевом мосту в латеродорсальном и педункулопонтинном ядрах покрышки. Данные нейроны проецируются в первую очередь в подкорковые области – таламус, латеральный гипоталамус и базальный передний мозг – и в основном активны во время бодрствования и быстрого сна, способствуя активации коры через высвобождение ацетилхолина в таламус [28].

Моноаминовая система. Основным источником норадреналина в передний мозг является голубое пятно – ядро, расположенное непосредственно под дном четвертого желудочка [30]. Активация норадренергических нейронов в го-

лубом пятна вызывает быстрый переход от сна к бодрствованию, а также вызывает возбуждение в условиях, требующих повышенного внимания или активации симпатической нервной системы [31]. Норадреналиновые нейроны обычно рассматриваются как часть реализации программ «борьбы или бегства», которые важны в состоянии бодрствования, связанном со стрессовыми ситуациями. Норадреналин также играет важную роль в поддержании мышечного тонуса во время бодрствования и в подавлении быстрого сна [32]. Голубое пятно имеет довольно многочисленные связи с орексиновыми нейронами, которые повышают активность норадренергических нейронов [33], поддерживая бодрствование.

Нарушение регуляции голубого пятна может приводить к когнитивной дисфункции, связанной с различными психическими расстройствами, включая синдром дефицита внимания с гиперактивностью, а также расстройства сна и возбуждения, некоторые аффективные, в том числе посттравматические расстройства [34].

Ядра шва ствола мозга, выделяющие серотонин, оказывают существенное влияние на циркадную систему млекопитающих. Основные структуры, выделяющие серотонин, – дорсальное ядро шва, расположенное вдоль средней линии ствола мозга, и ретикулярная формация. Серотонин способствует пробуждению за счет деполяризации гистаминергических туберомамиллярных нейронов и ГАМКергических нейронов базального переднего мозга, проецируемых в гиппокамп и неокортекс [32]. В опытах на мышах было выяснено, что серотонинергические нейроны в дорсальном ядре шва активируются во время бодрствования и при воздействии различных стимулов – еды, секса и социального взаимодействия [35]. Удаление данных нейронов уменьшает количество переходов медленного сна в быстрый, а также вызывает снижение уровня бдительности, когда мыши сталкиваются с новыми стимулами [36].

Помимо серотонинергических, дорсальное ядро шва также содержит дофаминергические, ГАМК-ергические, глутаматергические нейроны, а также получает сигналы из других областей мозга, выделяющих ацетилхолин, норадреналин, гистамин, орексины и меланин-концентрирующий гормон, что делает серотонинергические влияния на регуляцию цикла сон-бодрствование очень сложными по своей природе [31].

Туберомамиллярное ядро, выделяющее гистамин, – это небольшое скопление нейронов,

примыкающее к сосцевидному телу в основании заднего гипоталамуса. Гистаминовых нейронов немного, однако они иннервируют большую часть коры больших полушарий и ствола мозга и являются единственным источником гистамина в головном мозге млекопитающих. Активность туберомамиллярного ядра и высвобождение гистамина максимальны во время бодрствования, ниже во время медленного сна и самые низкие во время быстрого сна [28].

Дофамин оказывает сильное стимулирующее действие на бодрствование и участвует в регуляции различных поведенческих и физиологических процессов – двигательных функций, мотиваций, вознаграждения и обучения. Известно, что дофаминергический тонус повышается при применении препаратов, стимулирующих бодрствование, таких как амфетамины и модафинил (провигил). Дофаминовые нейроны вентральной области покрышки проявляют наибольшую активность во время бодрствования и быстрого сна, что приводит к повышенному выбросу дофамина в такие структуры, как прилежащее ядро и префронтальная кора. Повышенная активность наблюдается в присутствии вознаграждающих или неприятных (аверсивных) стимулов, вызывающих тревожную реакцию. Нейроны вентральной области покрышки также возбуждаются *in vitro* под влиянием орексинов, субстанции P и кортиколиберина [32], влияющих на бодрствование.

Системы поддержания сна

Основные структуры, ответственные за развитие и поддержание сна, – вентролатеральное преоптическое ядро (ВЛПЯ) и медиальная преоптическая область (МПО) гипоталамуса. Нейроны данных структур выделяют тормозные медиаторы: γ -аминомасляную кислоту и галанин, и имеют связи с областями, способствующими бодрствованию – голубым пятном, ядрами шва ствола мозга, туберомамиллярным ядром, латеродорсальным и педункулопонтинным ядрами покрышки моста, а также орексиновыми нейронами. Предполагается, что нейроны медиальной преоптической области могут способствовать инициации сна, тогда как нейроны вентролатеральной преоптической области – для поддержания сна. Таким образом, ВЛПЯ и МПО способствуют засыпанию, координируя подавление областей возбуждения во время медленного и быстрого сна [37]. Медленный сон опосредован с

активностью вентролатерального преоптического ядра и других преоптических областей, а также веществ, называемых сомногенами (аденозин, простагландин D2 и другие), обнаруживающихся в спинномозговой жидкости [28]. Быстрый сон управляется нейронами моста, которые вырабатывают ацетилхолин и γ -аминомасляную кислоту – теми же областями, которые ответственны и за состояние бодрствования. Подавление быстрого сна связано с активностью моноаминовых систем: холинергические нейроны ингибируются серотонином, норадреналином и гистамином. Это взаимодействие между холинергическими и моноаминергическими нейронами составляет классическую модель чередования медленного и быстрого сна в течение ночи [28].

Циркадные ритмы и мелатонин

Особая роль в регуляции циркадных ритмов отводится мелатонину. Гормональный профиль мелатонина точно отражает активность шишковидной железы, поскольку в ней он не накапливается. Ритм выделения мелатонина у одного и того же человека проявляет ежедневную стабильность и является одним из самых устойчивых циркадных ритмов. Секреция мелатонина находится под контролем супрахиазматического ядра и регулируется изменением степени освещенности: с наступлением темноты начинается синтез и секреция мелатонина, а днем секреция подавляется под воздействием сигналов, приходящих по ретиногипоталамическому тракту [38]. Мелатонин является важным физиологическим регулятором сна у дневных видов, включая человека. Секреция мелатонина отражает информацию о продолжительности ночи, передавая ее в мозг и различные органы, включая само супрахиазматическое ядро [22]. Материнский мелатонин, проникающий через плаценту в кровь плода, является одним из сигналов, способных синхронизировать его биологические часы [38]. Помимо циркадной регуляции, мелатонин, по разным сведениям, обладает антиоксидантным, противоопухолевым, противовоспалительным, противовирусным и нейропротекторным действием [39, 40]. Примечательно, что мелатонин может модулировать иммунный ответ хозяина после инфицирования *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania spp.* и *Toxoplasma gondii* [41-43]. В современных условиях искусственное освещение в ночное время подавляет синтез мелатонина, что может приводить к нарушениям сна.

Нарушения циркадной регуляции

По результатам опытов, опубликованных еще в начале 1970-х годов, было установлено, что поражения ключевой структуры циркадной регуляции – супрахиазматического ядра – серьезно нарушают или отменяют циркадные ритмы поведенческих и эндокринных функций.

Нарушения циркадной регуляции на генном уровне. Мутации часовых генов в супрахиазматическом ядре вызывают существенные изменения в циркадной регуляции и приводят к различным нарушениям. Часовые гены напрямую связаны с метаболическим синдромом как у мутантных мышей, так и у людей. Например, гомозиготные мыши с мутацией *Clock*, у которых наблюдается потеря функции данного гена, страдают ожирением и гиперфагией, у них развивается множество метаболических симптомов, включая гипергликемию, гиперинсулинемию, стеатоз печени и дислипидемию [44]. У людей, также как и у мышей, полиморфизмы генов *Clock* и *Bmal1* связаны с метаболическими нарушениями – предрасположенности к ожирению, гипертонии и сахарным диабетом 2 типа [45]. Подобные исследования также связывают полиморфизмы в других генах – *PER2* и *NPAS2* с гипергликемией натощак и гипертензией соответственно [46]. Полиморфизмы часовых генов человека и дефицит нескольких генов у мышей связаны с нарушениями сна и депрессивным или маниакальным поведением [2].

Суточная и сезонная ритмичность транскрипции основных часовых генов в дорсолатеральной префронтальной коре нарушается у пациентов с болезнью Альцгеймера [47]. Экспрессия гена *Bmal1/2* снижена в лейкоцитах периферической крови, выделенных у пациентов с болезнью Паркинсона [48]. У мышей с нокаутом *Bmal1* наблюдается потеря регуляции циркадной ритмичности в отсутствие цикла свет-темнота [14].

Несоогласованность работы часовых генов в результате мутаций может приводить к серьезным нарушениям цикла «сон-бодрствование», хронической усталости и истощению. Примерами могут служить нарушения сна, связанные с мутациями генов *CSNK1D*, *Per2* или *Cry1* [45]. Некоторые мутации генов циркадных часов также влияют на гомеостаз сна и бодрствования, различные формы аффективного поведения, указывая на возможные связи между циркадными, регуляторными и мотивационными системами мозга [14]. Нарушение работы циркадных часов

также способствует прогрессированию как нейродегенеративных, так и нейропсихиатрических состояний [45].

Нарушения циркадных ритмов на системном уровне. Достаточно большое количество исследований показывает, что изменение или нарушение циркадных ритмов оказывает негативное влияние на состояние организма животных и человека. Изменения затрагивают различные аспекты существования, такие как поведение, психические функции и работа эндокринных систем организма, что сказывается не только на самочувствии и работоспособности, но и работе иммунной системы, социальной адаптации, адаптации к стрессовым условиям [4]. Дисрегуляция функций часто связана в первую очередь с нарушением качества и продолжительности сна. В частности, у человека нарушение сна изменяет когнитивные и поведенческие функции, включая внимание, эмоциональную реактивность, формирование памяти и рискованное поведение [49].

Уменьшение продолжительности сна приводит к увеличению массы тела и повышению риска ожирения из-за увеличения потребления пищи, возникновению сердечно-сосудистых заболеваний, включая гиперхолестеринемия, кальцификацию коронарных артерий и гипертонию. Кроме того, уменьшение продолжительности сна способствует нарушению метаболизма глюкозы и возникновению резистентности к инсулину, а также изменению активности гормонов, регулирующих метаболизм: лептина и грелина, каннабиноидов, тестостерона, кортизола и других регуляторов метаболических процессов [50].

Множество данных свидетельствует о нарушениях, связанных со сменной работой. Наблюдается связь между сменной работой и повышенным риском развития рака, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, желудочно-кишечных дисфункций, нарушений сна, депрессии и бесплодия [51]. Сменная работа у женщин является одним из основных факторов, вызывающих нарушения овариально-менструального цикла из-за измененных уровней ФСГ, ЛГ и пролактина, что препятствует наступлению беременности [52].

Циркадные ритмы и инфекции

Течение различных болезней часто характеризуется лихорадкой, потерей аппетита и сонливостью. Возможно, это адаптивный ответ ЦНС, помогающий иммунной системе бороться с ин-

фекциями. Сонливость, возникающая во время различных заболеваний, позволяет сохранять энергию, необходимую для лихорадки, что повышает активность лейкоцитов и подавляет размножение вирусов [53]. На репликацию вирусов может влиять тот факт, что примерно 80% генов, кодирующих синтез белка в различных тканях у приматов [54], проявляют ежедневную ритмичную экспрессию. Нарушения циркадных часов могут быть причиной повышения восприимчивости к различным инфекциям [55]. В то же время сами вирусные инфекции могут вызывать нарушения циркадной системы. Так, вирус гриппа изменяет время пиковой экспрессии генов *Bmal1*, *Clock* и *Rev-erbβ* в легких инфицированных мышей [56]. Вирус иммунодефицита обезьян нарушает циркадный ритм температуры тела у обезьян и снижает их двигательную активность [57].

Нарушения циркадной системы могут быть связаны с поражением ее компонентов в результате заболеваний. Например, при трипаносомозе у мышей (*Mastomys natalensis*) наблюдается поражение нейронов супрахиазматического ядра (до 30%) и орексиновых нейронов (до 44%) [58].

Заключение

Выработанные в течение длительного времени механизмы циркадной регуляции функций обеспечивают слаженную работу и четкий контроль различных систем организма, адаптируя его к существованию в ежедневно меняющихся условиях. Роль «дирижера» циркадной системы выполняет супрахиазматическое ядро гипоталамуса, поддерживающее собственный ритм благодаря циклической экспрессии часовых генов и синхронизирующее ритмы в периферических тканях. Однако, несмотря на четкий контроль ритмичности работы нервной, эндокринной и других систем, сама циркадная система оказывается уязвимой для воздействия различных факторов, таких как осознанное или вынужденное продолжительное бодрствование, воздействие инфекций или генетические причины, вызывающие рассогласование в работе подчиненных периферических органов и самые разные нарушения вследствие этого.

Литература

1. Kondo, T. A. Cyanobacterial Circadian Clock Based on the Kai Oscillator / T. Kondo // Cold. Spring Harbor. Symp.

- Quant. Biol. 2007. Vol. 72. P. 47–55.
2. Adrenal clocks and the role of adrenal hormones in the regulation of circadian physiology / A. Leliavski [et al.] // *J. Biol. Rhythms*. 2015 Feb. Vol. 30, N 1. P. 20–34.
 3. Patke, A. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms / A. Patke, M. W. Young, S. Axelrod // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2020 Feb. Vol. 21, N 2. P. 67–84.
 4. Scheiermann, C. Circadian control of the immune system / C. Scheiermann, Y. Kunisaki, P. S. Frenette // *Nat. Rev. Immunol.* 2013 Mar. Vol. 13, N 3. P. 190–198.
 5. Thosar, S. S. Role of the circadian system in cardiovascular disease / S. S. Thosar, M. P. Butler, S. A. Shea // *J. Clin. Invest.* 2018 Jun. Vol. 128, N 6. P. 2157–2167.
 6. Haus, E. Chronobiology in the endocrine system / E. Haus // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2007 Aug. Vol. 59, N 9/10. P. 985–1014.
 7. Morris, C. J. Circadian system, sleep and endocrinology / C. J. Morris, D. Aeschbach, F. A. Scheer // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012 Feb. Vol. 349, N 1. P. 91–104.
 8. Rosenwasser A. M. Physiology of the mammalian circadian system / A. M. Rosenwasser, F. W. Turek // *Principles and Practices of Sleep Medicine* / ed. M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement. New York, 2005. P. 363–374.
 9. Abrahamson, E. E. Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections / E. E. Abrahamson, R. Y. Moore // *Brain Res.* 2001 Oct. Vol. 916, N 1/2. P. 172–191.
 10. Welsh, D. K. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties / D. K. Welsh, J. S. Takahashi, S. A. Kay // *Annu. Rev. Physiol.* 2010. Vol. 72. P. 551–577.
 11. Ma, M. A. Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic / M. A. Ma, E. H. Morrison // *StatPearls* [Electronic Resource]. Mode of access: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/29737>. Date of access: 04.10.2022.
 12. Circadian Rhythms in Neuroendocrine Systems / D. M. Arble [et al.] // *Handbook of Neuroendocrinology* / ed. G. Fink, D. W. Pfaff, J. E. Levine. Academic Press, 2012. P. 271–305.
 13. Mohawk, J. A. Cell autonomy and synchrony of suprachiasmatic nucleus circadian oscillators / J. A. Mohawk, J. S. Takahashi // *Trends Neurosci.* 2011 Jul. Vol. 34, N 7. P. 349–358.
 14. Rosenwasser, A. M. Neurobiology of Circadian Rhythm Regulation / A. M. Rosenwasser, F. W. Turek // *Sleep. Med. Clin.* 2015 Dec. Vol. 10, N 4. P. 403–412.
 15. Hastings, M. H. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus / M. H. Hastings, E. S. Maywood, M. Brancaccio // *Nat. Rev. Neurosci.* 2018. Vol. 19. P. 453–469.
 16. Morin, L. P. Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system / L. P. Morin // *Exp. Neurol.* 2013 May. Vol. 243. P. 4–20.
 17. Melanopsin phototransduction: slowly emerging from the dark / S. Hughes [et al.] // *Prog. Brain. Res.* 2012. Vol. 199. P. 19–40.
 18. The NPY intergeniculate leaflet projections to the suprachiasmatic nucleus transmit metabolic conditions / N. Saderi [et al.] // *Neuroscience*. 2013 Aug. Vol. 246. P. 291–300.
 19. Behavioral and serotonergic regulation of circadian rhythms / R. E. Mistlberger [et al.] // *Biol. Rhythm. Res.* 2000. Vol. 31, N 3. P. 240–283.
 20. Ehlen, J. C. In vivo resetting of the hamster circadian clock by 5-HT₇ receptors in the suprachiasmatic nucleus / J. C. Ehlen, G. H. Grossman, J. D. Glass // *J. Neurosci.* 2001 Jul. Vol. 21, N 14. P. 5351–5357.
 21. Rosenwasser A. M. Physiology of the mammalian circadian system / A. M. Rosenwasser, F. W. Turek // *Principles and practice of sleep medicine* / ed. by: M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement. 5h ed. Elsevier Inc., 2010. P. 390–401.
 22. Zisapel, N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation / N. Zisapel // *Br. J. Pharmacol.* 2018 Aug. Vol. 175, N 16. P. 3190–3199.
 23. Vasey, C. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin / C. Vasey, J. McBride, K. Penta // *Nutrients*. 2021 Sep. Vol. 13, N 10. 3480.
 24. Li, S. B. The hypocretin (orexin) system: from a neural circuitry perspective / S. B. Li, L. de Lecea // *Neuropharmacology*. 2020 May. Vol. 167. 107993.
 25. Circadian and homeostatic regulation of hypocretin in a primate model: implications for the consolidation of wakefulness / J. M. Zeitzer [et al.] // *J. Neurosci.* 2003 Apr. Vol. 23, N 8. P. 3555–3560.
 26. Fu, L. Y. Neuropeptide Y inhibits hypocretin/orexin neurons by multiple presynaptic and postsynaptic mechanisms: tonic depression of the hypothalamic arousal system / L. Y. Fu, C. Acuna-Goycolea, A. N. van den Pol // *J. Neurosci.* 2004 Oct. Vol. 24, N 40. P. 8741–8751.
 27. A circuit perspective on narcolepsy / A. R. Adamantidis [et al.] // *Sleep*. 2020 May. Vol. 43, N 5. zsz296.
 28. España, R. A. Sleep neurobiology from a clinical perspective / R. A. España, T. E. Scammell // *Sleep*. 2011 Jul. Vol. 34, N 7. P. 845–858.
 29. Henny, P. Projections from basal forebrain to prefrontal cortex comprise cholinergic, GABAergic and glutamatergic inputs to pyramidal cells or interneurons / P. Henny, B. E. Jones // *Eur. J. Neurosci.* 2008 Feb. Vol. 27, N 3. P. 654–670.
 30. Locus coeruleus neuronal activity during the sleep-waking cycle in mice / K. Takahashi [et al.] // *Neuroscience*. 2010 Sep. Vol. 169, N 3. P. 1115–1126.
 31. Holst, S. C. Sleep-Wake Neurochemistry / S. C. Holst, H. P. Landolt // *Sleep Med. Clin.* 2018 Jun. Vol. 13, N 2. P. 137–146.
 32. Control of sleep and wakefulness / R. E. Brown [et al.] // *Physiol. Rev.* 2012 Jul. Vol. 92, N 3. P. 1087–1187.
 33. Orexin/hypocretin system modulates amygdala-dependent threat learning through the locus coeruleus / R. M. Sears [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013 Dec. Vol. 110, N 50. P. 20260–20265.
 34. Berridge, C. W. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes / C. W. Berridge, B. D. Waterhouse // *Brain. Res. Brain. Res. Rev.* 2003 Apr. Vol. 42, N 1. P. 33–84.
 35. Serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus encode reward signals / Y. Li [et al.] // *Nat. Commun.* 2016 Jun. Vol. 7. 10503.
 36. Ablation of Central Serotonergic Neurons Decreased REM Sleep and Attenuated Arousal Response / K. Iwasaki [et al.] // *Front Neurosci.* 2018 Aug. Vol. 12. P. 535.
 37. Sleep state switching / C. B. Saper [et al.] // *Neuron*. 2010 Dec. Vol. 68, N 6. P. 1023–1042.
 38. Claustrat, B. Melatonin: Physiological effects in humans / B. Claustrat, J. Leston // *Neurochirurgie*. 2015 Apr-Jun. Vol. 61, N 2/3. P. 77–84.
 39. Melatonin and Respiratory Diseases: A Review / S. Habtemariam [et al.] // *Curr. Top. Med. Chem.* 2017. Vol. 17, N 4. P. 467–488.
 40. Utilizing melatonin to combat bacterial infections and septic injury / W. Hu [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* 2017 May. Vol. 174,

- N 9. P. 754–768.
41. Treatment with melatonin induces a reduction of *Toxoplasma gondii* development in LLC-MK2 cells / N. I. Machado [et al.] // *Parasitol. Res.* 2020 Aug. Vol. 119, N 8. P. 2703–2711.
 42. The role of melatonin in parasite biology / P. Bagnaresi [et al.] // *Mol. Biochem. Parasitol.* 2012 Jan. Vol. 181, N 1. P. 1–6.
 43. Singh, M. K. Role of Melatonin in the Synchronization of Asexual Forms in the Parasite *Plasmodium falciparum* / M. K. Singh, B. K. M. Dias, C. R. S. Garcia // *Biomolecules.* 2020 Aug. Vol. 10, N 9. 1243.
 44. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice / F. W. Turek [et al.] // *Science.* 2005 May. Vol. 308, N 5724. P. 1043–1045.
 45. The genetics of circadian rhythms, sleep and health / A. Jagannath [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* 2017 Oct. Vol. 26, N R2. P. R128–R138.
 46. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome / A. Englund [et al.] // *J. Circadian. Rhythms.* 2009 May. Vol. 7. P. 5.
 47. Diurnal and seasonal molecular rhythms in human neocortex and their relation to Alzheimer’s disease / A. S. P. Li [et al.] // *Nat. Commun.* 2017 Apr. Vol. 8. 14931.
 48. Decreased expression of Bmal2 in patients with Parkinson’s disease / H. Ding [et al.] // *Neurosci. Lett.* 2011 Jul. Vol. 499, N 3. P. 186–188.
 49. McCoy, J. G. The cognitive cost of sleep lost / J. G. McCoy, R. E. Strecker // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2011 Nov. Vol. 96, N 4. P. 564–582.
 50. Grandner, M. A. The Cost of Sleep Lost: Implications for Health, Performance, and the Bottom Line / M. A. Grandner // *Am. J. Health. Promot.* 2018 Sep. Vol. 32, N 7. P. 1629–1634.
 51. Shift Work: Disrupted Circadian Rhythms and Sleep-Implications for Health and Well-Being / S. M. James [et al.] // *Curr. Sleep. Med. Rep.* 2017 Jun. Vol. 3, N 2. P. 104–112.
 52. Disruption of Circadian Rhythms: A Crucial Factor in the Etiology of Infertility / F. Sciarra [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2020 May. Vol. 21, N 11. 3943.
 53. Saper, C. B. Neural circuitry engaged by prostaglandins during the sickness syndrome / C. B. Saper, A. A. Romanovsky, T. E. Scammell // *Nat. Neurosci.* 2012 Jul. Vol. 15, N 8. P. 1088–1095.
 54. Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues / L. S. Mure [et al.] // *Science.* 2018 Mar. Vol. 359, N 6381. eaao0318.
 55. Borrmann, H. The Circadian Clock and Viral Infections / H. Borrmann, J. A. McKeating, X. Zhuang // *J. Biol. Rhythms.* 2021 Feb. Vol. 36, N 1. P. 9–22.
 56. Influenza A virus-dependent remodeling of pulmonary clock function in a mouse model of COPD / I. K. Sundar [et al.] // *Sci. Rep.* 2015 Apr. Vol. 4. 9927.
 57. Effects of simian immunodeficiency virus on the circadian rhythms of body temperature and gross locomotor activity / S. Huitron-Resendiz [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007 Sep. Vol. 104, N 38. P. 15138–15143.
 58. Tesoriero, C. Sleep and brain infections / C. Tesoriero, F. Del Gallo, M. Bentivoglio // *Brain. Res. Bull.* 2019 Feb. Vol. 145. P. 59–74.

*Поступила 10.08.2022 г.
Принята в печать 10.10.2022 г.*

References

1. Kondo TA. Cyanobacterial Circadian Clock Based on the Kai Oscillator. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2007;72:47-55. doi: 10.1101/sqb.2007.72.029
2. Leliavski A, Dumbell R, Ott V, Oster H. Adrenal clocks and the role of adrenal hormones in the regulation of circadian physiology. *J Biol Rhythms.* 2015 Feb;30(1):20-34. doi: 10.1177/0748730414553971
3. Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 Feb;21(2):67-84. doi: 10.1038/s41580-019-0179-2
4. Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2013 Mar;13(3):190-8. doi: 10.1038/nri3386
5. Thosar SS, Butler MP, Shea SA. Role of the circadian system in cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2018 Jun;128(6):2157-2167. doi: 10.1172/JCI80590
6. Haus E. Chronobiology in the endocrine system. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007 Aug;59(9-10):985-1014. doi: 10.1016/j.addr.2007.01.001
7. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Feb;349(1):91-104. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.003
8. Rosenwasser AM, Turek FW. Physiology of the mammalian circadian system. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, ed. *Principles and Practices of Sleep Medicine.* New York; 2005. P. 363-74.
9. Abrahamson EE, Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Res.* 2001 Oct;916(1-2):172-91. doi: 10.1016/s0006-8993(01)02890-6
10. Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:551-77. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135919
11. Ma MA, Morrison EH. Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic. *StatPearls.* Available from: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/29737>. [Accessed 05th October 2022].
12. Arble DM, Copinschi G, Vitaterna MH, Van Cauter E, Turek FW. Circadian Rhythms in Neuroendocrine Systems. In: Fink G, Pfaff DW, Levine JE, ed. *Handbook of Neuroendocrinology.* Academic Press; 2012. P. 271-305.
13. Mohawk JA, Takahashi JS. Cell autonomy and synchrony of suprachiasmatic nucleus circadian oscillators. *Trends Neurosci.* 2011 Jul;34(7):349-58. doi: 10.1016/j.tins.2011.05.003
14. Rosenwasser AM, Turek FW. Neurobiology of Circadian Rhythm Regulation. *Sleep Med Clin.* 2015 Dec;10(4):403-12. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.08.003
15. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19:453-69.
16. Morin LP. Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system. *Exp Neurol.* 2013 May;243:4-20. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.06.026
17. Hughes S, Hankins MW, Foster RG, Peirson SN. Melanopsin

- phototransduction: slowly emerging from the dark. *Prog Brain Res.* 2012;199:19-40. doi: 10.1016/B978-0-444-59427-3.00002-2
18. Sadari N, Cazarez-Márquez F, Buijs FN, Salgado-Delgado RC, Guzman-Ruiz MA, del Carmen Basualdo M, et al. The NPY intergeniculate leaflet projections to the suprachiasmatic nucleus transmit metabolic conditions. *Neuroscience.* 2013 Aug;246:291-300. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.004
 19. Mistlberger RE, Antle MC, Glass JD, Miller JD. Behavioral and serotonergic regulation of circadian rhythms. *Biol Rhythm Res.* 2000;31(3):240-83.
 20. Ehlen JC, Grossman GH, Glass JD. In vivo resetting of the hamster circadian clock by 5-HT₇ receptors in the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci.* 2001 Jul;21(14):5351-7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-14-05351.2001
 21. Rosenwasser AM, Turek FW. Physiology of the mammalian circadian system. In: Kryger MH, Rot T, Dement WC, ed by. *Principles and practice of sleep medicine.* 5th ed. Elsevier Inc; 2010. P. 390-401. doi: 10.1016/B978-1-4160-6645-3.00034-7
 22. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018 Aug;175(16):3190-3199. doi: 10.1111/bph.14116
 23. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients.* 2021 Sep;13(10):3480. doi: 10.3390/nu13103480
 24. Li SB, de Lecea L. The hypocretin (orexin) system: from a neural circuitry perspective. *Neuropharmacology.* 2020 May;167:107993. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.107993
 25. Zeitzer JM, Buckmaster CL, Parker KJ, Hauck CM, Lyons DM, Mignot E. Circadian and homeostatic regulation of hypocretin in a primate model: implications for the consolidation of wakefulness. *J Neurosci.* 2003 Apr 15;23(8):3555-60. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-08-03555.2003
 26. Fu LY, Acuna-Goycolea C, van den Pol AN. Neuropeptide Y inhibits hypocretin/orexin neurons by multiple presynaptic and postsynaptic mechanisms: tonic depression of the hypothalamic arousal system. *J Neurosci.* 2004 Oct;24(40):8741-51. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2268-04.2004
 27. Adamantidis AR, Schmidt MH, Carter ME, Burdakov D, Peyron C, Scammell TE. A circuit perspective on narcolepsy. *Sleep.* 2020 May;43(5):zsz296. doi: 10.1093/sleep/zsz296
 28. España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep.* 2011 Jul;34(7):845-58. doi: 10.5665/SLEEP.1112
 29. Henny P, Jones BE. Projections from basal forebrain to prefrontal cortex comprise cholinergic, GABAergic and glutamatergic inputs to pyramidal cells or interneurons. *Eur J Neurosci.* 2008 Feb;27(3):654-70. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06029.x
 30. Takahashi K, Kayama Y, Lin JS, Sakai K. Locus coeruleus neuronal activity during the sleep-waking cycle in mice. *Neuroscience.* 2010 Sep;169(3):1115-26. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.06.009
 31. Holst SC, Landolt HP. Sleep-Wake Neurochemistry. *Sleep Med Clin.* 2018 Jun;13(2):137-146. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.03.002
 32. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* 2012 Jul;92(3):1087-187. doi: 10.1152/physrev.00032.2011
 33. Sears RM, Fink AE, Wiggestrand MB, Farb CR, de Lecea L, Ledoux JE. Orexin/hypocretin system modulates amygdala-dependent threat learning through the locus coeruleus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Dec;110(50):20260-5. doi: 10.1073/pnas.1320325110
 34. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003 Apr;42(1):33-84. doi: 10.1016/s0165-0173(03)00143-7
 35. Li Y, Zhong W, Wang D, Feng Q, Liu Z, Zhou J, et al. Serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus encode reward signals. *Nat Commun.* 2016 Jan;7:10503. doi: 10.1038/ncomms10503
 36. Iwasaki K, Komiya H, Kakizaki M, Miyoshi C, Abe M, Sakimura K, et al. Ablation of Central Serotonergic Neurons Decreased REM Sleep and Attenuated Arousal Response. *Front Neurosci.* 2018 Aug;12:535. doi: 10.3389/fnins.2018.00535
 37. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron.* 2010 Dec 22;68(6):1023-42. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.032
 38. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015 Apr-Jun;61(2-3):77-84. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002
 39. Habtemariam S, Daglia M, Sureda A, Selamoglu Z, Gulhan MF, Nabavi SM. Melatonin and Respiratory Diseases: A Review. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(4):467-488. doi: 10.2174/1568026616666160824120338
 40. Hu W, Deng C, Ma Z, Wang D, Fan C, Li T, et al. Utilizing melatonin to combat bacterial infections and septic injury. *Br J Pharmacol.* 2017 May;174(9):754-768. doi: 10.1111/bph.13751
 41. Machado NI, Dos Santos TAT, de Souza W, DaMatta RA, Seabra SH. Treatment with melatonin induces a reduction of *Toxoplasma gondii* development in LLC-MK2 cells. *Parasitol Res.* 2020 Aug;119(8):2703-2711. doi: 10.1007/s00436-020-06766-5
 42. Bagnaresi P, Nakabashi M, Thomas AP, Reiter RJ, Garcia CRS. The role of melatonin in parasite biology. *Mol Biochem Parasitol.* 2012 Jan;181(1):1-6. doi: 10.1016/j.molbiopara.2011.09.010
 43. Singh MK, Dias BKM, Garcia CRS. Role of Melatonin in the Synchronization of Asexual Forms in the Parasite *Plasmodium falciparum*. *Biomolecules.* 2020 Aug;10(9):1243. doi: 10.3390/biom10091243
 44. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science.* 2005 May;308(5724):1043-5. doi: 10.1126/science.1108750
 45. Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Hum Mol Genet.* 2017 Oct;26(R2):R128-R138. doi: 10.1093/hmg/ddx240
 46. Englund A, Kovanen L, Saarikoski ST, Haukka J, Reunanen A, Aromaa A, et al. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome. *J Circadian Rhythms.* 2009 May;7:5. doi: 10.1186/1740-3391-7-5
 47. Lim ASP, Klein H-U, Yu L, Chibnik LB, Ali S, Xu J, et al. Diurnal and seasonal molecular rhythms in human neocortex and their relation to Alzheimer's disease. *Nat Commun.* 2017 Apr;8:14931. doi: 10.1038/ncomms14931
 48. Ding H, Liu S, Yuan Y, Lin Q, Chan P, Cai Y. Decreased expression of Bmal2 in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2011 Jul;499(3):186-8. doi: 10.1016/j.neulet.2011.05.058
 49. McCoy JG, Strecker RE. The cognitive cost of sleep lost. *Neurobiol Learn Mem.* 2011 Nov;96(4):564-82. doi:

- 10.1016/j.nlm.2011.07.004
50. Grandner MA. The Cost of Sleep Lost: Implications for Health, Performance, and the Bottom Line. *Am J Health Promot.* 2018 Sep;32(7):1629-1634. doi: 10.1177/0890117118790621a
51. James SM, Honn KA, Gaddameedhi S, Van Dongen HPA. Shift Work: Disrupted Circadian Rhythms and Sleep-Implications for Health and Well-Being. *Curr Sleep Med Rep.* 2017 Jun;3(2):104-112. doi: 10.1007/s40675-017-0071-6
52. Sciarra F, Franceschini E, Campolo F, Gianfrilli D, Pallotti F, Paoli D, et al. Disruption of Circadian Rhythms: A Crucial Factor in the Etiology of Infertility. *Int J Mol Sci.* 2020 May;21(11):3943. doi: 10.3390/ijms21113943
53. Saper CB, Romanovsky AA, Scammell TE. Neural circuitry engaged by prostaglandins during the sickness syndrome. *Nat Neurosci.* 2012 Jul;15(8):1088-95. doi: 10.1038/nn.3159
54. Mure L, Le HD, Benegiamo G, Chang MW, Rios L, Jillani N, et al. Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues. *Science.* 2018 Mar;359(6381):eaao0318. doi: 10.1126/science.aao0318
55. Borrmann H, McKeating JA, Zhuang X. The Circadian Clock and Viral Infections. *J Biol Rhythms.* 2021 Feb;36(1):9-22. doi: 10.1177/0748730420967768
56. Sundar IK, Ahmad T, Yao H, Hwang J, Gerloff J, Lawrence BP, et al. Influenza A virus-dependent remodeling of pulmonary clock function in a mouse model of COPD. *Sci Rep.* 2015 Apr;4:9927. doi: 10.1038/srep09927
57. Huitron-Resendiz S, Marcondes MCG, Flynn CT, Lanigan CMS, Fox HS. Effects of simian immunodeficiency virus on the circadian rhythms of body temperature and gross locomotor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Sep;104(38):15138-43. doi: 10.1073/pnas.0707171104
58. Tesoriero C, Del Gallo F, Bentivoglio M. Sleep and brain infections. *Brain Res Bull.* 2019 Feb;145:59-74. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.07.002

Submitted 10.08.2022

Accepted 10.10.2022

Сведения об авторах:

О.В. Белявский – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
E-mail: beloleg89@gmail.com – Белявский Олег Викторович;
Е.С. Пашинская – к.б.н., доцент кафедры биологии и фармацевтической ботаники, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
В.В. Побяржин – к.б.н., доцент кафедры биологии и фармацевтической ботаники, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

A.V. Bialiauski – postgraduate of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
E-mail: beloleg89@gmail.com – Aleg V. Bialiauski;
E.S. Pashinskaya – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Biology & Pharmaceutical Botany, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
V.V. Pabiarzhyn – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Biology & Pharmaceutical Botany, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.