

УДК 616.8-009.836.12-092

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-7-15

Для цитирования: Гаврилов Ю.В., Деревцова К.З., Корнева Е.А. Орексинергическая система мозга и патогенетические основы нарушений цикла «сон – бодрствование» при нарколепсии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 7–15.

Орексинергическая система мозга и патогенетические основы нарушений цикла «сон – бодрствование» при нарколепсии

Гаврилов Ю.В.¹, Деревцова К.З.¹, Корнева Е.А.^{1,2}¹ Институт экспериментальной медицины (ИЭМ)

Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

² Санкт-Петербургский государственный университет

Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

РЕЗЮМЕ

Сон является одной из важнейших витальных функций, и изучение основных механизмов, в результате которых нарушается регуляция цикла «сон – бодрствование», выступает одной из приоритетных задач современной медицинской науки. Известно, что система орексин-содержащих нейронов гипоталамуса, сигналы от которых поступают во все центры бодрствования, играет ведущую роль в инициации и поддержании этого состояния. Недостаточность функции орексинергической системы гипоталамуса приводит к нарушениям цикла «сон – бодрствование» и развитию тяжелых заболеваний – нарколепсии и катаплексии. Представленный обзор посвящен рассмотрению возможных механизмов развития патологических изменений функций орексин-содержащих нейронов гипоталамуса и заболеваний, обусловленных ими.

Ключевые слова: нарколепсия, катаплексия, орексин, сон, бодрствование.

ВВЕДЕНИЕ

Поддержание состояния бодрствования является сложным активным процессом, вовлекающим множество структур мозга и основные нейромедиаторные системы мозга. Орексин-содержащие нейроны и орексины являются главным звеном в механизмах обеспечения этой важной функции. Орексин-содержащие нейроны локализованы симметрично вокруг свода головного мозга в латеральных частях гипоталамуса и имеют проекции ко всем центрам бодрствования, сигналы от орексин-содержащих клеток вызывают деполяризацию нейронов, локализованных в этих областях [1–3]. Показано, что выброс орексина приводит к деполяризации норадренергических нейронов голубого пятна [4], способствует под-

держанию мышечного тонуса при бодрствовании, а деполяризуя гистаминергические нейроны tuberомамиллярных ядер гипоталамуса [5], препятствует отключению сознания.

Согласно современным представлениям, именно нарушение этих взаимодействий является одной из главных причин возникновения нарколепсии и катаплексии [6, 7]. Нарколепсия как заболевание впервые была охарактеризована более 130 лет назад. Несмотря на это, до недавнего времени механизмы развития этой формы патологии оставались неизвестными. Исследование системы орексин-содержащих нейронов гипоталамуса и установление их роли в развитии нарколепсии явилось самым значимым открытием в этой области после открытия фазы быстрого сна [6]. Попытки исследователей установить причины нарушений функции системы орексин-содержащих нейронов гипоталамуса привели к появлению

✉ Гаврилов Юрий Владимирович, e-mail: yury_doctor@mail.ru.

нескольких возможных теорий о патогенезе этого заболевания. События, происходящие в мозге, инициирующие в дальнейшем деструкцию орексин-содержащих нейронов, будут рассмотрены в этом обзоре.

Нарколепсия поражает в среднем 1 из 2 000 людей и может приводить к полной неспособности индивида к активной социальной жизни. В 2000 г. две исследовательские группы установили, что нарколепсия может быть вызвана селективной недостаточностью орексинергической системы [8, 9]. Эта система представлена небольшой популяцией нейронов (у человека не более 70 000 клеток), локализованных, главным образом, в латеральной части гипоталамуса [10]. Именно разрушение большинства орексин-продуцирующих нейронов в гипоталамусе приводит к развитию нарколепсии, которая сопровождается приступами катаплексии. Помимо катаплексии нарколепсия характеризуется избыточной дневной сонливостью, фрагментированным сном и другими симптомами. У больных нарколепсией наблюдается потеря около 95% нейронов, содержащих орексин. Очевидно, что система орексин-содержащих нейронов по каким-то причинам может селективно подвергаться деструктивным изменениям, что и вызывает развитие нарколепсии, однако причины появления таких изменений не полностью ясны до сих пор.

С момента открытия этой нейромедиаторной системы накоплен большой объем данных об этиологии нарколепсии. Установлено, что в ряде случаев нарколепсия может иметь аутоиммунную природу, поскольку диагностированное у ряда таких пациентов повышенное содержание специфических антител приводило к аутоиммунным реакциям, разрушающим орексин-содержащие нейроны [11]. Однако у части пациентов с нарколепсией уровень этих антител был в пределах нормы. Выяснение механизмов аутоиммунной деструкции орексин-синтезирующих нейронов гипоталамуса и определение группы генов лейкоцитарного антигена человека (HLA), связанных с развитием этого процесса и являющихся важным диагностическим критерием, представляется перспективным.

Не меньше вопросов возникает относительно проявления главных симптомов, сопровождающих нарколепсию, – катаплексии, гипнагогических галлюцинаций и сонного паралича. Эти симптомы имеют много общего с физиологическим состоянием, характерным для rapid eye movement (REM) фазы сна [12]. Показано, что при нарколепсии, вызванной недостаточностью эндогенно-

го орексина, приступы могут провоцироваться различными стрессорными воздействиями, часто требующими повышенной физической активности [13, 14]. Во время катаплексических приступов в мозге происходит быстрый переход из состояния бодрствования в состояние парадоксальной фазы сна, при этом наблюдается мышечная атония, потеря сознания [15]. Механизмы развития таких переходов недостаточно изучены. Согласно современным представлениям, центры бодрствования регулируются ГАМКергическими нейронами ventrolateral preoptic nucleus (VLPO) по механизму положительной обратной связи [16]. Эти нервные клетки могут посылать тормозные сигналы к нейронам, локализованным в центрах бодрствования. Эти же нейроны в свою очередь могут посылать тормозные сигналы к клеткам, содержащим ГАМК в VLPO. Процесс перехода из состояния бодрствования в состояние сна происходит в момент снижения активности активирующих нейронов, расположенных в центрах бодрствования, что сразу приводит к активации тормозных нейронов VLPO, посылающих сигналы в эти центры. Выраженность этого процесса возрастает, пока не срабатывает спусковой flip-flop механизм, обеспечивающий переход в фазу сна. Установлено, что орексины, возбуждая все центры бодрствования, препятствуют этому переключению, не подавляя при этом центры сна, являясь, таким образом, главным звеном в регуляции цикла «сон – бодрствование» [17, 18].

Эмоциональный стресс, требующий активных кратковременных энергетических затрат и реализующийся с участием лимбической системы (смех, возбуждение, смущение, страх, гнев, физические упражнения, испуг), провоцирует приступы нарколепсии и катаплексии. Часто нарколепсия сопровождается эндокринно-вегетативными нарушениями, артериальной гипотонией, ожирением, лимфоцитозом, эозинофилией, амимией [19]. Помимо характерных для нарколепсии проявлений у пациентов, страдающих нарколепсией, часто развивается депрессия вследствие неспособности к длительной целенаправленной деятельности. Течение нарколепсии хроническое, однако показано, что с возрастом степень выраженности заболевания снижается. Следует отметить, что мужчины страдают нарколепсией чаще [20].

Как было отмечено выше, многие исследователи считают, что нарколепсия у человека является аутоиммунным заболеванием [13, 14] и вызывается наличием группы генов лейкоцитарного антигена человека (HLA). Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению это-

го вопроса, механизмы развития аутоиммунного процесса неизвестны.

Экспериментальная модель нарколепсии основана на селективном разрушении орексин-содержащих нейронов у животных, при этом отмечали сопутствующие нарушения: ожирение, анорексию, снижение локомоторной активности, отсутствие привыкания к наркотическим препаратам, снижение реакции на стресс. Гипертермическая реакция на стресс у таких животных отсутствовала [19].

Описана и генетическая форма нарколепсии, развитие которой происходит при нарушении экспрессии гена препроорексина или мутации гена *OxR2* (у собак) [13, 14]. Получены экспериментальные модели этого заболевания, изучение которых позволило установить принципиальные различия в клинической картине генетически обусловленной и аутоиммунной форм нарколепсии [13, 14].

При воспроизведении генетической формы нарколепсии в эксперименте (животные, нокаутные по гену препроорексина) наблюдали анорексию, снижение уровня локомоторной активности, частоты сердечных сокращений, артериального давления и (так же, как у людей) регистрировали невосприимчивость к аддиктивным расстройствам и стрессорным воздействиям [21, 22]. У животных, нокаутных по гену рецептора к орексину *OxR2*, были отмечены сходные симптомы [23]. Следует отметить, что при генетической форме заболевания, связанной с нарушением лиганд-рецепторного взаимодействия на мембранах орексин-содержащих нейронов, многие нарушения функций менее выражены (например, ожирение), что может свидетельствовать о наличии компенсаторных регуляторных механизмов, развивающихся еще в начале жизни [23].

При недостаточности орексинергической системы, вызванной аутоиммунными процессами, приводящими к постепенному разрушению орексин-содержащих нейронов в гипоталамусе, ухудшение клинических проявлений и появление дополнительных симптомов может быть связано с участием в формировании этих процессов других биологически активных веществ, синтезирующихся в нейронах, содержащих орексин (динорфин, neuronal activity-regulated pentraxin (NARP), галанин и др.) [24].

Разнообразие клинической картины течения нарколепсии связывают с функциональной неоднородностью популяции гипоталамических орексин-содержащих нейронов [25]. В ряде работ продемонстрирована функциональная дискрет-

ность популяции орексин-содержащих нейронов гипоталамуса. Об этом свидетельствует избирательность реакции орексин-содержащих нейронов, локализованных в структурах гипоталамуса крыс (lateral hypothalamus area (ЛНА), posterior hypothalamus (PH), dorsomedial hypothalamus (DMH)), в ответ на применение стрессорных стимулов антигенной и неантигенной природы [26–30]. Дискретность популяции орексин-содержащих нейронов гипоталамуса ярко продемонстрирована в работах Т. Thannikal (2009). Потеря орексин-содержащих нейронов в гипоталамусе при нарколепсии без катаплексических приступов ограничивалась ядрами PH и lateral hypothalamus (LH). При нарколепсии с катаплексией потеря клеток наблюдалась в ядрах anterior hypothalamus (АН), dorsal hypothalamus (DH), DMH, PH и LH [25]. Установлено, что катаплексия как важный симптом встречается, по разным данным, у 20–50% больных нарколепсией [31]. Наличие таких симптомов, как выключение или сохранение сознания при катаплексических приступах, гипнагогические галлюцинации и синдром сонного апноэ также проявляются не в каждом случае [32].

Кроме того, помимо патологических изменений, наблюдающихся в орексин-содержащих нейронах гипоталамуса, при нарколепсии обнаружены изменения функции других активирующих систем, синтезирующих нейромедиаторы гистамин [33] и галанин [34]. Пониженный уровень гистамина в спинномозговой жидкости у пациентов с нарколепсией коррелирует с иммуногистохимически визуализируемым увеличением количества гистамин-содержащих нейронов, локализованных в тубермамиллярных ядрах гипоталамуса (TMN), что может свидетельствовать о нарушении баланса синтеза и утилизации этого нейромедиатора. Количество иммунопозитивных клеток, содержащих гистамин, увеличивалось на 94% у пациентов, страдавших нарколепсией (рис.).

Аналогичные результаты были получены на двух экспериментальных моделях нарколепсии у мышей. Количество определяемых гистохимически гистаминергических нейронов TMN было увеличено на 53% у мышей, нокаутных по гену препроорексина, в сравнении с показателями у мышей дикого типа, тогда как у трансгенных мышей (orexin / ataxin-3) констатировано увеличение их количества на 28% [35].

Y.V. Gavrilo et al. (2013) высказывали предположение о компенсаторной роли установленных изменений в ответ на потерю активирующих сигналов, посылаемых орексин-содержащими

нейронами. Эти же изменения, в свою очередь, могут вносить свой вклад в клиническую картину нарколепсии. Так, например, показано, что у ряда пациентов наблюдается фрагментированный ночной сон, а во время приступов катаплексии сохраняется сознание [36]. Кроме того, в орек-

син-содержащих нейронах синтезируется ряд биологически активных веществ, нейромедиаторов и нейрогормонов, участвующих в поддержании жизненно важных функций, нарушение синтеза которых меняет клиническую картину заболевания, что затрудняет диагностику [37].

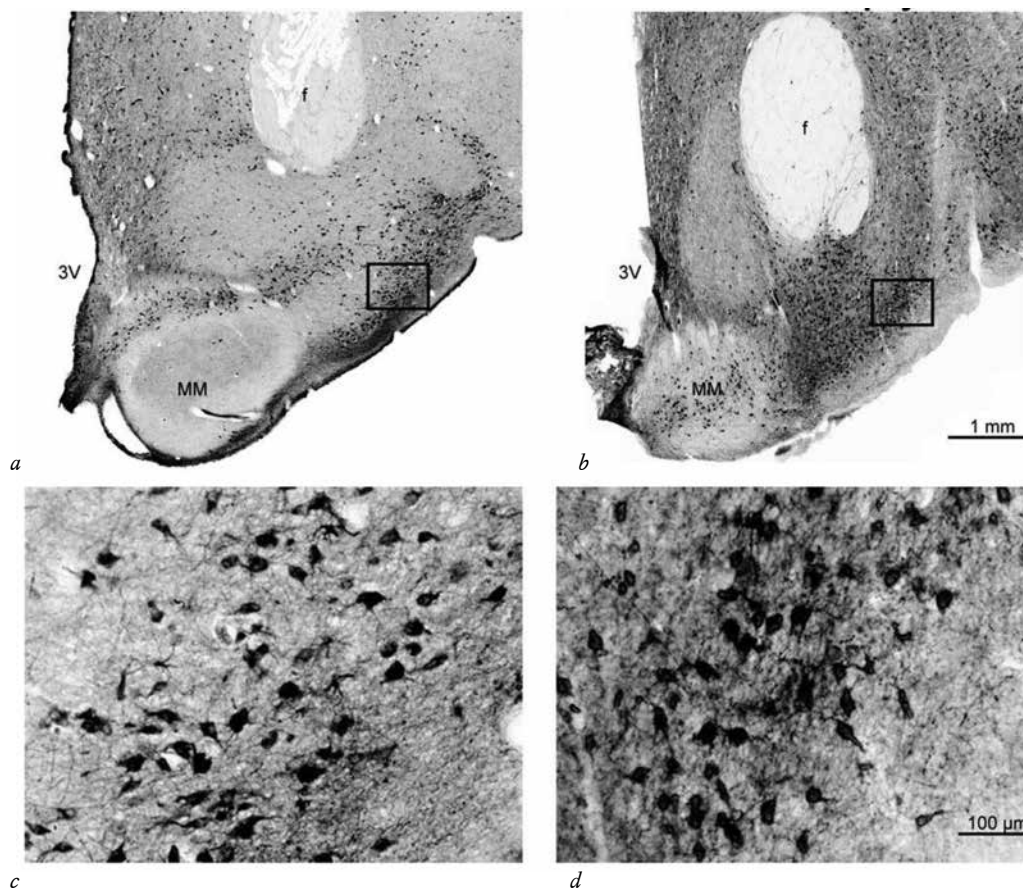


Рисунок. Микрофотографии срезов гипоталамуса людей контрольной группы (а) и больных нарколепсией (б), окрашенных антителами к histidine decarboxylase (HDC) [34]. Область гипоталамуса, примыкающая к мамиллярным телам, содержит приблизительно на 60% больше нейронов, синтезирующих гистамин. Ниже показаны микрофотографии срезов мозга больных нарколепсией (с) и (d), где роstralнее мамиллярных тел количество иммунопозитивных клеток увеличено, тогда как каудальнее плотность расположения нейронов снижена

Figure. Microphotographs of hypothalamus sections in the control group (a) and narcolepsy patients (b), stained with antibodies to Histidine decarboxylase (HDC) [34]. The area of the hypothalamus, adjacent to the mammillary bodies, contains approximately 60% more neurons synthesizing histamine. Below there are the microphotographs of the brain sections of patients with narcolepsy (c) and (d), where the number of immunopositive cells rostral to the mammillary bodies is enlarged, while the density of caudal neuronal arrangement is reduced

Патологические изменения в орексин-содержащих нейронах гипоталамуса у человека в основном развиваются в подростковом и юношеском возрасте и не являются врожденными. Развитие нарколепсии как основного заболевания среди близких родственников регистрируется лишь в 1–2% случаях [38]. Исследования, проведенные на монозиготных близнецах, не выявили 100%-й генетической предрасположенности – из 20 обследованных пар только у семи развивалась нарколепсия (35%). В то же время

всего у трех пар из этих пяти тест на антитела HLA-DQB1*0602 был положительным, что не позволяет сделать заключение об исключительно аутоиммунной природе данного заболевания [39]. Однако вопрос о возможном существовании генов, при наличии которых действие определенных триггерных факторов приводит к развитию заболевания, остается открытым. Из упоминаемых в литературе триггерных факторов основными являются черепно-мозговая травма [38–40], резкая смена привычного режима сна и бодрствования

[41, 42], а также различные инфекционные заболевания [43, 44]. Так, у пациентов с острым течением нарколепсии обнаруживается повышенный уровень антител к стрептолизину-О стрептококков группы А, что является индикатором недавно перенесенной стрептококковой инфекции, вызванной *Streptococcus pyogenes* [45]. Инфицирование *Streptococcus pyogenes* у пациентов младше 21 года повышает риск развития нарколепсии-катаплексии в 5,4 раза [46]. В 2014 г. в Норвегии у двух детей диагностировали нарколепсию после того, как им была сделана вакцинация препаратом Pandemrix против свиного гриппа [47, 48].

В большинстве клинических случаев нарколепсии мутаций гена препроорексина, а также генов рецепторов к орексинам А и В не идентифицировали [49–51]. Также не было обнаружено подобных мутаций у близких родственников пациентов, страдающих нарколепсией. Следует отметить, что у части таких пациентов тест на антитела HLA-DQB1*0602 был негативным. Упоминается и один установленный случай генетической формы ранней нарколепсии и катаплексии у шестимесячного младенца. В этом случае не удалось идентифицировать орексин А в спинномозговой жидкости [49].

Нарколепсия, диагностированная у других млекопитающих, определяется мутацией гена *OxR2*, в результате которой нарушается способность рецептора воспринимать сигнал от орексин-содержащих нейронов [52]. У мышей, нокаутных по гену препроорексина, также проявляются симптомы нарколепсии, а применение антинарколептических препаратов приводит к увеличению экспрессии гена *c-fos* в орексин-содержащих нейронах гипоталамуса по сравнению с периодами сна [28, 53, 54].

Положение о том, что развитие нарколепсии может быть обусловлено наличием антител HLA-DR2, впервые было высказано в Японии в 1983 г. [55, 56]. Учеными Европы и США установлено, что 90–100% пациентов, страдающих нарколепсией с катаплексией, являются носителями субтипа HLA-DR2. Это открытие и привело к появлению гипотезы об аутоиммунной природе заболевания. Многочисленные попытки описать гаплотип пациентов с различными формами нарколепсии не привели к устойчивому результату, и наличие определенных лейкоцитарных антигенов субтипа HLA-DR2 стало рассматриваться в качестве важного маркера при диагностике нарколепсии. При этом полезность HLA-типирования ограничена тем фактом, что HLA-ассоциированный тип нарколепсии встречается в 90% случаев у паци-

ентов с катаплексией [57]. У людей, страдающих другими формами нарколепсии, наличие тех или иных аллелей генов HLA не столь однозначно.

Таким образом, приведенные результаты позволяют прийти к выводам о том, что HLA-типирование, как и идентификация орексина А в спинномозговой жидкости, являются полезным инструментом для установления диагноза нарколепсии. Однако же эти данные не позволяют сделать окончательные выводы о том, имеет ли нарколепсия аутоиммунную природу, хотя наличие антигенов HLA-DQ и HLA-DR в крови больных предопределяет развитие болезни.

Несмотря на то что нет четких данных о существовании нейродегенеративных процессов, приводящих к развитию нарколепсии, показано, что некоторые формы патологии могут приводить к потере орексин-синтезирующих нейронов в гипоталамусе. При таких заболеваниях, как болезнь Паркинсона [58, 59], хорей Гантингтона [60], детектировалось значительное снижение количества гипоталамических орексин-содержащих нейронов (у более 50% популяции), но уровень орексина А в спинномозговой жидкости часто оставался в пределах нормы [61].

Исследование срезов мозга умерших пациентов с нарколепсией на возможное накопление белковых включений типа β -амилоида, убиквитина и других веществ не дало положительных результатов [62]. Нарколепсия как заболевание, появившись одномоментно, не прогрессирует с возрастом, как другие нейродегенеративные расстройства; более того, некоторые симптомы становятся менее выраженными [63]. Эти данные позволяют исключить нейродегенеративную природу нарколепсии.

Следует отметить случаи развития вторичной нарколепсии, вызванной действием опухолей, локализованных вблизи третьего желудочка. Высказывается предположение о том, что опухоль специфически воздействует на гематоэнцефалический барьер, повышая его проницаемость, или же приводит к появлению очагов воспаления в гипоталамусе, что, в свою очередь, может инициировать начало аутоиммунной деструкции орексин-содержащих нейронов гипоталамуса [64].

Результаты работ, свидетельствующие о том, что обнаружение HLA-DR2 и HLA-DQB1*0602 в крови ассоциировано с развитием нарколепсии, позволили большинству исследователей склоняться к положению об аутоиммунной природе нарколепсии [65, 66]. Однако классические аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит или

миастения, не встречаются у пациентов, страдающих нарколепсией. Общие аутоантитела против ядерных белков так же редко обнаруживаются в плазме нарколептических больных. Интрацеребральный синтез иммуноглобулинов и олигоклональные группы не идентифицируются в спинномозговой жидкости. До сих пор не выявлено специфических антител к орексину А и В и рецепторам OXR1 и OXR2. Не выявлялись и другие признаки воспаления в ЦНС, такие как инфильтрация Т- и В-лимфоцитами в ЦНС, выход моноцитов из кровяного русла или активации клеток микроглии. Учитывая эти доводы, возможность аутоиммунной природы нарколепсии остается под вопросом и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, несмотря на прогресс в исследовании системы орексин-содержащих нейронов гипоталамуса и их роли в развитии нарколепсии, остается много неясного в патогенезе этого заболевания. Очевидно, что деструктивные изменения, происходящие в орексин-содержащих нейронах гипоталамуса, играют ведущую роль в патогенезе нарколепсии и катаплексии, но вопрос о причинах развития этих изменений во многих случаях остается открытым. Установлено и участие других активирующих нейромедиаторных систем, компенсирующих недостаточность функции орексинергической системы мозга, но в то же время усугубляющих течение нарколепсии, поскольку эти процессы обуславливают появление других симптомов и дисфункций добавлением других симптомов. Обнаружение инфекционных триггеров (стрептококковой инфекции), а также HLA-ассоциированного типа нарколепсии создает предпосылки для разработки диагностических и терапевтических инструментов, которые позволят эффективно предотвращать развитие нарколепсии у пациентов группы риска.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Eriksson K.S., Sergeeva O., Brown R.E., and Haas H.L. Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of

- the tuberomammillary nucleus // *J. Neurosci.* 2001; 21: 9273–9279. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03243.x.
2. Marcus J.N., Aschkenasi C.J., Lee C.E., Chemelli R.M., Saper C.B., Yanagisawa M. and Elmquist J.K. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain // *J. Comp. Neurol.* 2001; 435: 6–25. DOI: 10.1002/cne.1190.
3. Trivedi P., Yu H., MacNeil D.J., Van der Ploeg L.H. and Guan X.M. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain // *FEBS Lett.* 1998; 438: 71–75. DOI: 10.1016/S0014-5793(98)01266-6.
4. Pace-Schott E.F., Hobson J.A. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks // *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 591–605. DOI: 10.1038/nrn895.
5. Huang Z.L., Qu W.M., Li W.D., Mochizuki T., Eguchi N., Watanabe T., Urade Y. and Hayaishi O. Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 9965–9970. DOI: 10.1073/pnas.181330998.
6. Mignot E. A commentary on the neurobiology of the hypocretin/orexin system // *Neuropsychopharmacology.* 2001 Nov; 25 (5 Suppl.): S5–13. DOI: 10.1016/S0893-133X(01)00316-5.
7. Abad V.C., Guilleminault C. New developments in the management of narcolepsy // *Nat. Sci. Sleep.* 2017, Mar. 3; 9: 39–57. DOI: 10.2147/NSS.S103467.
8. Kousaku Ohno and Takeshi Sakurai. Orexin neuronal circuitry: Role in the regulation of sleep and wakefulness // *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2008; 29 (1): 70–87. https://doi.org/10.1007/978-3-319-23078-8_4.
9. Thomas Chacko Thannickal, A decade of hypocretin/orexin: Accomplishments in sleep medicine // *Sleep Medicine Reviews.* 2009; 13 (1): 5–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2008.09.004>.
10. Davis J.F., Choi D.L., Benoit S.C. (2011). 24. Orexigenic Hypothalamic Peptides Behavior and Feeding – 24.5 Orexin. In Preedy V.R., Watson R.R., Martin C.R. Handbook of Behavior, Food and Nutrition. Springer: 361–2. https://doi.org/10.1007/978-0-387-92271-3_24.
11. Lin L., Hungs M., Mignot E. Narcolepsy and the HLA region // *J. Neuroimmunol.* 2001; Jul. 2; 117 (1–2): 9–20. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(01\)00333-2](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(01)00333-2).
12. Dement W.C., Carskadon M.A., Guilleminault C., Zuccone V.P. Narcolepsy // *Diagnosis and treatment. Prim Care.* 1976; Dec.; 3 (4): 609–23.
13. Mignot E., Taheri S., Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders // *Nature Neuroscience.* 2002; 5: 1071–1075. DOI: 10.1038/nn944.
14. Mignot E., Lammers G.J., Ripley B., Okun M., Nevsimalova S., Overeem S., Vankova J., Black J., Harsh J., Bassetti C., Schrader H., Nishino S. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias // *Arch. Neurol.* 2002; Oct.; 59 (10): 1553–1562. DOI: 10.1001/archneur.59.10.1553.

15. Wurtman R.J. Narcolepsy and the hypocretins // *Metabolism*. 2006; Oct.; 55(10 Suppl. 2): S36–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2006.07.011>.
16. Gvilia I. Underlying brain mechanisms that regulate sleep-wakefulness cycles // *Int. Rev. Neurobiol.* 2010; 93: 1–21. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(10\)93001-8](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(10)93001-8).
17. Taheri S., Zeitzer J.M., Mignot E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy // *Annu Rev. Neurosci.* 2002; 25: 283–313. Epub. 2002; Mar; 20. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142826>.
18. Mieda M. The Roles of Orexins in Sleep/Wake Regulation // *Neurosci Res.* 2017; May; 16: S0168–0102 (16) 30320-0. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2017.03.015>.
19. Hara J., Beuckmann C.T., Nambu T., Willie J.T., Chemelli R.M., Sinton C.M., Sugiyama F., Yagami K., Goto K., Yanagisawa M., Sakurai T. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity // *Neuron*. 2001; May; 30 (2): 345–354. [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00293-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00293-8).
20. Won C., Mahmoudi M., Qin L., Purvis T., Mathur A., Mohsenin V. The impact of gender on timeliness of narcolepsy diagnosis // *J. Clin. Sleep. Med.* 2014; Jan. 15; 10 (1): 89–95. <http://dx.doi.org/10.5664/jcs.m.3370>.
21. Chemelli R.M., Willie J.T., Sinton C.M., Elmquist J.K., Scammell T., Lee C., Richardson J.A., Williams S.C., Xiong Y., Kisanuki Y., Fitch T.E., Nakazato M., Hammer R.E., Saper C.B., and Yanagisawa M. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation // *Cell*. 1999; 98: 437–451. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81973-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81973-X).
22. Mochizuki T., Arrigoni E., Marcus J.N., Clark E.L., Yamamoto M., Honer M., Borroni E., Lowell B.B., Elmquist J.K., Scammell T.E. Orexin receptor 2 expression in the posterior hypothalamus rescues sleepiness in narcoleptic mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; Mar. 15; 108 (11): 4471–6. DOI: 10.1073/pnas.1012456108.
23. Hara J., Yanagisawa M., Sakurai T. Difference in obesity phenotype between orexin-knockout mice and orexin neuron-deficient mice with same genetic background and environmental conditions // *Neurosci Lett*. 2005; Jun. 3; 380 (3): 239–422. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.01.046>.
24. Chou T.C., Lee C.E., Lu J., Elmquist J.K., Hara J., Willie J.T., Beuckmann C.T., Chemelli R.M., Sakurai T., Yanagisawa M., Saper C.B., Scammell T.E. Orexin (hypocretin) neurons contain dynorphin // *J. Neurosci.* 2001; Oct. 1; 21 (19): RC168.
25. Thannickal T.C., Nienhuis R., Siegel J.M. Localized Loss of Hypocretin (Orexin) Cells in Narcolepsy Without Cataplexy // *Sleep*. 2009; 32 (8): 993–998. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.8.993>.
26. Shainidze K.Z., Novikova N.S. Immunoreactivity of Hypothalamic Orexin-Containing Neurons in Rats in Movement Restriction and Cooling // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2011; 41 (2): 213–221. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s11055-011-9402-0>.
27. Perekrest S.V., Shainidze K.Z., Loskutov Y.V., Abramova T.V., Novikova N.S., Korneva E.A. Immunoreactivity of Orexin-Containing Neurons in the Hypothalamus and the Level of Expression of the Preproorexin Gene in These Cells after Administration of Lipopolysaccharide // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2013; 43 (2): 256–260. DOI:10.1007/s11055-013-9725-0.
28. Estabrooke I.V., McCarthy M.T., Ko E. et al. Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state // *J. Neurosci.* 2001; 21: 1656–1662.
29. Kurose T., Ueta Y., Yamamoto Y. et al. Effects of restricted feeding on the activity of hypothalamic orexin (OX)-A containing neurons and OX2 receptor mRNA level in the paraventricular nucleus of rats // *Regul. Pept.* 2002. 104: 145–151. doi:10.1016/s0167-0115(01)00340-8.
30. Moriguchi T., Sakurai T., Nambu T. et al. Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area of the adult rat brain are activated by insulin-induced acute hypoglycemia // *Neurosci Lett*. 1999; 264: 101–104. doi:10.1016/s0304-3940(99)00177-9.
31. Mignot E., Hayduk R., Black J., Grumet F.C., Guilleminault C. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients // *Sleep*. 1997; Nov.; 20 (11): 1012–1020. DOI:10.1093/sleep/20.11.1012.
32. Pintwala S., Peever J. Circuit mechanisms of sleepiness and cataplexy in narcolepsy // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017 Mar. 23; 44: 50–58. DOI:10.1016/j.conb.2017.02.010.
33. Valko P.O., Gavrillov Y.V., Yamamoto M., Reddy H., Haybaeck J., Mignot E., Baumann C.R., Scammell T.E. Increase of histaminergic tuberomammillary neurons in narcolepsy // *Ann. Neurol.* 2013; Dec.; 74 (6): 794–804. doi:10.1002/ana.24019
34. Gavrillov Y.V., Ellison B.A., Yamamoto M., Reddy H., Haybaeck J., Mignot E., Baumann C.R., Scammell T.E., Valko P.O. Disrupted Sleep in Narcolepsy: Exploring the Integrity of Galanin Neurons in the Ventrolateral Preoptic Area // *Sleep*. 2016; May 1; 39 (5): 1059–1062. doi:10.5665/sleep.5754
35. Billiard M. Narcolepsy. Clinical features and aetiology // *Ann. Clin. Res.* 1985; 17 (5): 220–226.
36. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy // *Neurology*. 1998; 50 (2 Suppl. 1): S16–22. DOI: 10.1212/wnl.50.2_suppl_1.s16.
37. Lin L., Mignot E. Human leukocyte antigen and narcolepsy: present status and relationship with familial history and hypocretin deficiency. In: Bassetti C., Billiard M., Mignot E., editors. Narcolepsy and hypersomnia. New York: Informa Health Care. 2007; 220: 411–426.
38. Gill A.W. Idiopathic and traumatic narcolepsy // *Lancet*. 1941; 1: 474. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)61098-x.
39. Guilleminault C., Faull K.F., Miles L., van den Hoed J. Posttraumatic excessive daytime sleepiness: a review of 20 patients // *Neurology*. 1983; 33 (12): 1584–1589. DOI: 10.1212/wnl.33.12.1584.
40. Lankford D.A., Wellman J.J., O'Hara C. Posttraumatic narcolepsy in mild to moderate closed head injury //

- Sleep*. 1994; 17 (8 Suppl.): S25–8. DOI: 10.1093/sleep/17.suppl_8.s25
41. Honda Y. A monozygotic pair completely discordant for narcolepsy, with sleep deprivation as a possible precipitating factor // *Sleep. Biol. Rhythms*. 2003; 1: 147–149. DOI: 10.1046/j.1446-9235.2003.00027.x.
 42. Orellana C., Villemin E., Tafti M., Carlander B., Besset A., Billiard M. Life events in the year preceding the onset of narcolepsy // *Sleep*. 1994; 17 (8 Suppl.): S50–3. DOI: 10.1093/sleep/17.suppl_8.s50.
 43. Roth B. Narcolepsy and hypersomnia. Basel: Karger; 1980. DOI: 10.1159/000386922.
 44. Mueller-Eckhardt G., Meier-Ewart K., Schiefer H.G. Is there an infectious origin of narcolepsy? // *Lancet*. 1990; 335 (8686): 424. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90270-f.
 45. Aran A., Lin L., Nevsimalova S. et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset // *Sleep*. 2009; 32 (8): 979–983. DOI: 10.1093/sleep/32.8.979.
 46. Koepsell T.D., Longstreth W.T., Ton T.G. Medical exposures in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: a population-based case-control study in genetically predisposed people // *J. Sleep. Res.* 2010; 19 (1 Pt 1): 80–86. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2009.00756.x.
 47. Flu vaccine may cause narcolepsy [Электронный ресурс]. ScienceNordic. 2012, September 17. <http://scienordic.com/flu-vaccine-may-cause-narcolepsy>.
 48. Bomfim I.L., Lamb F., Fink K., Szakács A., Silveira A., Franzén L., Azhary V., Maeurer M., Feltelius N., Darin N., Hallböök T., Arnheim-Dahlström L., Kockum I., Olsson T. The immunogenetics of narcolepsy associated with A(H1N1)pdm09 vaccination (Pandemrix) supports a potent gene-environment interaction // *Genes Immun.* 2017 Mar; 18 (2): 75–81. DOI: 10.1038/gene.2017.1.
 49. Peyron C., Faraco J., Rogers W. et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains // *Nat. Med.* 2000; 6 (9): 991–997.
 50. Hungs M., Lin L., Okun M., Mignot E. Polymorphisms in the vicinity of the hypocretin/orexin are not associated with human narcolepsy // *Neurology*. 2001; 57 (10): 1893–1895. DOI: 10.1212/wnl.57.10.1893.
 51. Olafsdottir B.R., Rye D.B., Scammell T.E., Matheson J.K., Stefansson K., Gulcher J.R. Polymorphisms in hypocretin/orexin pathway genes and narcolepsy // *Neurology*. 2001; 57 (10): 1896–1899. DOI: 10.1212/wnl.57.10.1896.
 52. Okun M.L., Lin L., Pelin Z., Hong S., Mignot E. Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups // *Sleep*. 2002; Feb. 1; 25 (1): 27–35. DOI: 10.1093/sleep/25.1.27.
 53. Chemelli R.M., Willie J.T., Sinton C.M., Elmquist J.K., Scammell T., Lee C., Richardson J.A., Williams S.C., Xiong Y., Kisanuki Y., Fitch T.E., Nakazato M., Hammer R.E., Saper C.B., and Yanagisawa M. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation // *Cell*. 1999; 98: 437–451. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81973-x.
 54. Scammell T.E., Estabrooke I.V., McCarthy M.T., Chemelli R.M., Yanagisawa M., Miller M.S. and Saper C.B. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness // *J. Neurosci.* 2000; 20: 8620–8628.
 55. Honda Y., Asake A., Tanaka Y., Juji T. Discrimination of narcolepsy by using genetic markers and HLA // *Sleep Res.* 1983; 12: 254.
 56. Juji T., Satake M., Honda Y., Doi Y. HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive // *Tissue Antigens*. 1984; 24: 316–319. doi:10.1111/j.1399-0039.1984.tb02144.x.
 57. Mignot E., Hayduk R., Black J., Grumet F.C., Guilleminault C. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients // *Sleep*. 1997; 20 (11): 1012–1020. DOI: 10.1093/sleep/20.11.1012.
 58. Thannickal T.C., Lai Y.Y., Siegel J.M. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease // *Brain*. 2007; 130 (Pt. 6): 1586–1595. DOI: 10.1093/brain/awm097.
 59. Fronczek R., Overeem S., Lee S.Y. et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease // *Brain*. 2007; 130 (Pt. 6): 1577–1585. DOI: 10.1093/brain/awm090.
 60. Aziz A., Fronczek R., Maat-Schieman M. et al. Hypocretin and melanin-concentrating hormone in patients with Huntington disease // *Brain Pathol.* 2008; 18 (4): 474–483. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2008.00135.x.
 61. Bourgin P., Zeitzer J.M., Mignot E. CSF hypocretin-1 assessment in sleep and neurological disorders // *Lancet. Neurol.* 2008; 7 (7): 649–662. DOI: 10.1016/s1474-4422(08)70140-6.
 62. Honda M., Arai T., Fukuzawa M. et al. Absence of ubiquitinated inclusions in hypocretin neurons of patients with narcolepsy // *Neurology*. 2009; 73 (7): 511–517. DOI: 10.1212/wnl.0b013e3181b2a6af.
 63. Dauvilliers Y., Gosselin A., Paquet J., Touchon J., Billiard M., Montplaisir J. Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy-cataplexy // *Neurology*. 2004; 62 (1): 46–50. DOI: 10.1212/01.wnl.0000101725.34089.1e.
 64. Mignot E. A hundred years of narcolepsy research // *Arch. Ital. Biol.* 2001; 139 (3): 207–220. DOI: <https://doi.org/10.4449/aib.v139i3.500>.
 65. Moreira F., Pedrazzoli M., Dos Santos Coelho F.M. et al. Clock gene polymorphisms and narcolepsy in positive and negative HLA-DQB1*0602 patients // *Brain. Res. Mol. Brain. Res.* 2005; 140 (1–2): 150–154. DOI: 10.1016/j.molbrainres.2005.07.015.
 66. Adriano Fontana, Heidemarie Gast, Thomas Birchler Narcolepsy: Autoimmunity or Secondary to Infection? // *Narcolepsy*. 2011; 1: 19–26. DOI: 10.1007/978-1-4419-8390-9_2.

Поступила в редакцию 29.06.2017

Утверждена к печати 08.11.2017

Гаврилов Юрий Владимирович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отдел общей патологии и патологической физиологии, ИЭМ, г. Санкт-Петербург.

Деревцова (Шаинидзе) Кристина Зурабовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, отдел общей патологии и патологической физиологии, ИЭМ, г. Санкт-Петербург.

Корнева Елена Андреевна, академик РАН, д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, отдел общей патологии и патологической физиологии, ИЭМ, г. Санкт-Петербург; профессор кафедры патофизиологии, Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург.

(✉) Гаврилов Юрий Владимирович, e-mail: yury_doctor@mail.ru.

УДК 616.8-009.836.12-092

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-7-15

For citation: Gavrilov Yu.V., Derevtsova K.Z., Korneva H.A. Orexin system and pathogenesis of sleep-wake cycle disturbances in narcolepsy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (4): 7–15.

Orexin system and pathogenesis of sleep-wake cycle disturbances in narcolepsy

Gavrilov Yu.V.¹, Derevtsova K.Z.¹, Korneva H.A.^{1,2}

¹ *Institute of Experimental Medicine (IEM)*
12, Academician Pavlova Str., St.-Petersburg, 197376, Russian Federation

² *St.-Petersburg State University*
7–9, Universitetskay Nab., St.-Petersburg, 199034, Russian Federation

ABSTRACT

Sleep is the one of the most important vital functions of the body. The study of the primary mechanisms that result in disturbance of the sleep-wake cycle is a priority of modern medical science. It is known that the orexin neurons of the hypothalamus, which send projections to all waking centers, play a leading role in initiating and maintaining this state. Insufficiency of the function of the orexinergic system of the hypothalamus leads to disturbances in the sleep-wake cycle and the development of the severe diseases of narcolepsy and cataplexy. The presented review is devoted to the investigation of possible mechanisms of development of pathological changes in the orexin-containing neurons functions and the diseases caused by them.

Key words: narcolepsy, cataplexy, orexin, sleep, wakefulness.

Received June 29.2017
Accepted November 08.2017

Gavrilov Yuri V., PhD, Senior Researcher, Department of General Pathology and Pathological Physiology, IEM, St.-Petersburg, Russian Federation.

Derevtsova (Shainidze) Kristina Z., PhD, Senior Researcher, Department of General Pathology and Pathological Physiology, IEM, St.-Petersburg, Russian Federation.

Korneva Elena A., Academician of the Russian Academy Sciences, DM, Chief Senior Researcher, Department of General Pathology and Pathological Physiology; Professor of Pathophysiology Department, St.-Petersburg State University, St.-Petersburg, Russian Federation.

(✉) Gavrilov Yuri V., e-mail: yury_doctor@mail.ru.