

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЗНАЧЕНИЕ СУПРАХИАЗМАТИЧЕСКИХ ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА И ЧАСОВЫХ ГЕНОВ ДЛЯ ХРОНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Э. Б. Арушанян¹

В обзоре представлены современные данные о морфофункциональных особенностях водителя суточного периодизма — супрахиазматических ядер гипоталамуса, их молекулярной организации с участием часовых генов и значении этих механизмов для действия некоторых нейробиологических средств.

Ключевые слова: циркадный ритм, супрахиазматические ядра, антидепрессанты, ангиолиптики

Известно, что психотропные средства различных фармакологических групп обладают хронотропными свойствами. В соответствии с основными постулатами хронофармакологии действие веществ, с одной стороны, зависит от состояния биологических ритмов в организме, а с другой — сопряжено с изменением динамики самих колебательных процессов. Разным видам психопатологии неизменно аккомпанируют хронобиологические нарушения, в том числе в форме весьма распространённой дезорганизации околосуточных (циркадных) колебаний физиологических функций. Такого рода дизритмия зачастую служит патогенетическим фактором заболеваний, а потому её устранение может иметь непосредственное отношение к происхождению специфического психофармакологического эффекта. Один из путей ликвидации хронобиологических нарушений — нормализация деятельности центральных аппаратов управления биоритмами.

Ведущей ритмзадающей структурой для циркадного периодизма, своего рода биологическими часами в мозге млекопитающих служат заложенные в гипоталамусе супрахиазматические ядра (СХЯ). Проведённый нами ранее анализ их физиологических и фармакологических особенностей свидетельствовал о заинтересованности ядер как в генезе психических расстройств, так и в действии психотропных средств [1]. За последние годы получено большое количество интересных фактов, касающихся в том числе молекулярных механизмов СХЯ, представленных т. н. “часовыми генами”. Эти сведения позволяют с новых позиций подойти к пониманию принципов организации и деятельности циркадного ритмоводителя, пересмотрев некоторые аспекты его патофизиологии и фармакологии.

Морфофункциональные особенности СХЯ

СХЯ представляют парные небольшого размера клеточные скопления, расположенные в основании мозга непосредственно над зрительным перекрестом (хиазмой). Описание морфологической организации СХЯ посвящено значительное число работ обзорного характера [5, 59, 82 и др.], что избавляет от необходимости ссылок на конкретные источники.

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской медицинской академии, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310.

Согласно результатам многочисленных исследований мозга грызунов, СХЯ гетерогенны структурно и нейрохимически, обладают богатым набором афферентных и эфферентных связей. По электронномикроскопическим данным, ядерные синаптические образования отличаются многообразием типов везикул, указывающих на присутствие здесь различных нейромедиаторов и нейропептидов и свидетельствующих о гетерохимической организации СХЯ. На территории ядер обнаружены все основные церебральные нейромедиаторы (ацетилхолин, глутамат, катехоламины, серотонин и др.), которые в основном принадлежат синаптическим окончаниям путей, поступающих сюда из других мозговых структур (см. далее). Среди передатчиков, связанных с собственно ядерными процессами, особую роль отводят ГАМК, участвующей в стабилизации деятельности СХЯ и поддержании осцилляций нейронов в циркадном ритме.

Важное место в работе циркадного пейсмекера сегодня отводят описанным здесь нейропептидам с различным региональным распределением и неодинаковыми функциональными свойствами. Нейроны вентрального подотдела СХЯ экспрессируют преимущественно вазоактивный кишечный пептид (VIP), тогда как в области скорлупы содержатся аргинин-вазопрессин (AVP)-позитивные клетки [34]. Как теперь известно, световые стимулы, мобилизуя VIP-нейроны, запускают внутри- и межклеточный каскад генной экспрессии сначала в сердцевине, откуда через ГАМК-ергические сигнальные пути в процесс вовлекаются AVP элементы скорлупы СХЯ. Это один из важных способов поддержания ритмичной и синхронной активности ядер в суточном режиме [12, 18].

Для понимания функциональной роли СХЯ большое значение имеют сведения об их афферентных и эфферентных связях. Среди афферентных проекций СХЯ на первое место по функциональной значимости надо поставить ретиногипоталамический тракт, обеспечивающий ядра информацией о состоянии фотопериодических процессов. Он передаёт к СХЯ основной поток зрительной импульсации и представлен коллатеральными ганглиозных клеток сетчатки, которые на уровне хиазмы отходят от зрительного нерва и направляются преимущественно к вентролатеральной зоне ядер. Повреждение его, как никакого другого афферентного входа, ска-

зывается на динамике циркадных ритмов в виде фазового сдвига.

В числе медиаторов ретиногипоталамического тракта описаны глутамат и аспартат, эффекты которых воспринимаются разными подтипами NMDA рецепторов. Это положение обосновано в опытах с применением антагонистов подобных рецепторов, подавляющих реакцию клеток СХЯ на световые вспышки или электрическое раздражение зрительного нерва.

Ещё одним значимым афферентным входом для СХЯ служат проецирующие сюда восходящие аксоны нейронов ядер шва. Существованием прямых рафогипоталамических путей объясняют высокое содержание в СХЯ серотонина. Разрушение медиального ядра шва у крыс вызывает падение концентрации данного моноамина в СХЯ на 70 %, а электрическая стимуляция этой зоны отчётливо тормозит ритмику гипоталамических нейронов. В экспериментах на изолированных СХЯ нейронах и при отведении потенциалов от их клеток в целом мозге установлена способность агонистов и антагонистов серотониновых рецепторов при местном либо системном применении, имитируя эффект света, смещать фазу циркадной ритмики клеток [31, 40].

Определённую регуляторную роль играют и афферентные норадренергические механизмы. Норадреналин выявлен в пограничной кайме СХЯ, пронизанной дендритами гипоталамических клеток. На этих дендритах могут заканчиваться проекции от голубого пятна и других стволовых источников норадреналина. При этом у грызунов уровень норадреналина в ядрах, имеющий отчётливые суточные колебания с подъёмом во время субъективного дня, непосредственно зависит от внешней освещённости.

Наряду с перечисленными афферентными путями описаны и другие нейрональные источники поступающей к СХЯ информации, хотя и документированные пока менее убедительно. Большой функциональный смысл имеют их прямые и обратные отношения с различными элементами лимбической системы и двигательными центрами. В частности, на СХЯ проецируют некоторые ядра миндалины и перегородки. Результаты наших прошлых наблюдений свидетельствуют о том, что после коагуляции вентральных отделов хвостатого ядра у кошек в СХЯ обнаруживается значительное количество дегенерирующих волокон и терминалей. Это позволяет говорить о существовании среди прочего прямых каудато-гипоталамических путей.

Обратную информацию о временной организации контролируемой ими внутренней среды организма СХЯ получают через рецепторы различных гормонов, широко представленные на мембранах и в ядерном аппарате клеток. Среди наиболее заинтересованных в становлении суточного периодизма, несомненно, выделяются гормон эпифиза мелатонин и кортикостероиды. При этом в регуляции работы всей циркадной системы организма особое значение по праву придаётся эффектам мелатонина.

Поправочные афферентные сигналы оптимизируют собственную ритморганизующую деятельность СХЯ, направленную на управление циркадными периодическими процессами на периферии. Эта задача обеспечивается посредством сложно устроенных эффекторных механизмов. Они представлены афферентными проекциями ядер к образованиям мозга, регулирующим различные аспекты поведения, эндокринную сферу и тканевой обмен веществ. Знакомство с указанными механизмами по существу проливает свет на основные функциональные возможности самих СХЯ.

Чтобы обеспечить свою основную, циркадную миссию, СХЯ в процессе управления исполнительными элементами

вынуждены прибегать к помощи целого ряда промежуточных звеньев, представленных определёнными образованиями головного мозга и гуморальными факторами. В первую очередь речь идёт о церебральных структурах, которые участвуют в формировании во времени сложных форм поведения, подобных циркадному ритму локомоторной и пищевой активности.

Связи СХЯ с подкорковыми центрами, ответственными за регуляцию эмоционально-мотивационного поведения и моторики, носят двусторонний характер. СХЯ не только получают афферентацию от этих центров, но и в свою очередь способны обеспечивать непосредственный контроль над их деятельностью. По крайней мере, после электролитического разрушения СХЯ большое количество дегенерировавших волокон обнаруживается в перегородке, отдельных частях миндалины и гиппокампа. В функциональном плане чрезвычайно важны также прямые афферентные проекции СХЯ в подкорковые экстрапирамидные образования, подобные хвостатому ядру и скорлупе.

Сами ядра в естественных условиях, вероятно, в состоянии также ограничивать возбудимость эмоциональных структур, подобных гиппокампу, коль скоро повышенная эмоциональная реактивность служит распространённым источником дизритмии, очевидным свидетельством чему являются стрессорные расстройства цикла сон-бодрствование в виде инсомнии. На существование подобных отношений пейсмекера с лимбическими центрами косвенно указывает повышение чувствительности крыс к действию стрессирующих факторов после повреждения СХЯ [9]. Их ритморганизующие влияния в естественных условиях, вероятно, среди прочего направлены на защиту от стресса.

Особое место во временной организации адекватного приспособительного и пищевого поведения должно принадлежать взаимодействию СХЯ с шишковидной железой (эпифизом) и эндокринными центрами гипоталамуса. При этом эпифиз оказывается едва ли не самой важной релейной станцией и одновременно ведущим звеном для реализации циркадных сигналов в отношении разных функциональных показателей.

По современным представлениям, СХЯ почти целиком определяют афферентацию эпифиза, а потому зависимость его деятельности от состояния внешней освещённости. Сигналы от фоторецептивных элементов сетчатки, поступающие через ретиногипоталамический тракт к СХЯ, в дальнейшем при их обязательном участии по сложному полисинаптическому пути направляются к эпифизу. Выработка его основного гормона мелатонина подчинена чёткому суточному периодизму: она начинается с наступлением темноты, достигает максимума в полночь и прекращается на свету [69].

Отношения СХЯ с эпифизом, очевидно, служат существенным элементом околосуточных колебаний эмоционального состояния, тогда как прямые морфофункциональные связи с гипоталамическими центрами несут ответственность за ритмику пищевого поведения. Как установлено в опытах на грызунах, включение пейсмекерного аппарата обуславливает попеременно запуск и выключение пищевого центра латерального гипоталамуса при параллельном и реципрокном изменении возбудимости центра насыщения в вентромедиальном [58, 62]. Инактивация СХЯ полностью устраняет нормальный циркадный ритм пищевого поведения, хотя общий объём потребляемой за сутки пищи существенно не меняется [61].

Определяя нормальную динамику суточного ритма пищевого поведения, СХЯ выступают в роли центрального регулятора цикличности метаболического гомеостаза в целом.

Управление же этим процессом происходит при обязательной посреднической миссии гипоталамических структур, обеспечивающих контроль над гормональным и вегетативным статусом организма [42].

Циркадная регуляция разных форм поведения (эмоционально-мотивационного, пищевого, моторного) зависит также ещё от одного ритмологического — эндокринного фактора. Секреторная активность большинства эндокринных желёз демонстрирует периодический характер, в том числе подчиняясь суточному ритму. Со своей стороны многие гормоны определяют колебания метаболических процессов и по механизму обратной связи модулируют функцию мозговых структур, в том числе участвующих в организации сложных форм поведения. Эти явления регулируются СХЯ, которые несут ответственность за слаженную работу констелляции гормонов в циркадном ритме и тем самым ритмичные колебания гомеостаза [68, 70].

Среди периферических гормонов особую значимость для осуществления важных физиологических процессов, поддержания на определённом уровне метаболизма имеют гормоны коры надпочечников с их характерным паттерном суточной секреции. Выработка глюкокортикоидов подчинена СХЯ, которые контролируют её несколькими путями. В пределах гипоталамуса проекции от них, направляющиеся к паравентрикулярному ядру, преоптической зоне и медиобазальному ядру, подчиняют циркадному ритму выработку кортикотропин-рилизинг фактора и АКТГ [10, 43].

Наконец, особое значение для временной динамики психической деятельности имеет участие СХЯ в чередовании состояний сна и бодрствования. Известно, что периодический характер цикла сон-бодрствование определяется содружественной деятельностью стволковых образований, входящих в состав восходящей пробуждающей системы мозга, и гипногенных путей с неперменным участием вентролатеральных преоптических ядер. Последние подчиняются сигналам СХЯ, которые за счёт своих опосредованных проекций при неперменном вовлечении ГАМК-ергических нейронов осуществляют попеременное возбуждение активирующих и инактивирующих (гипногенных) механизмов с ритмической сменой состояний сна и бодрствования [28, 72].

Молекулярные механизмы циркадных осцилляций в СХЯ

Известно, что электрическая импульсация, клеточный метаболизм и генная экспрессия в нейронах СХЯ обнаруживают хорошо выраженный циркадный ритм как *in vivo*, так и в культуре клеток. Даже отдельные элементы ядер в дисперсной клеточной культуре оказываются весьма эффективными “хронометрами” с чёткими околосуточными колебаниями спонтанной ритмики и метаболизма. То, каким образом они объединяются в пределах СХЯ в единый функциональный ансамбль и в дальнейшем передают циркадные сигналы к исполнительным органам, стало более понятным после недавнего открытия т. н. циркадных “генных часов” в клетках головного мозга и периферических органов. Открытие часовых генов надо признать, пожалуй, самым впечатляющим достижением хронобиологии минувшего десятилетия.

Начало изучению генных часов положило сообщение R. Konopka и S. Benzer, опубликованное ещё в 1971 г. [48]. У дрозофил они выделили 3 часовых мутанта с циркадным периодом локомоторной активности, из которых один был аритмичным, другой с периодом 19 часов, третий — 28 часов. Они подразделялись в зависимости от функции одного и того же гена в составе X-хромосомы. Позднее показано,

что один из них гомологичен ДНК, выделенной из мозга мышей [73]. Другой ген — Clock (Circadian locomotor output cycles kaput) был первым часовым геном млекопитающих, клонированным S. King и его сотрудниками в 1997 г. [45]. И лишь потом выявили экспрессию в СХЯ млекопитающих таких генов как Period (Per), Cryptochrome (Cry) и Bmal1 (brain and muscle Arnt-like protein 1) [37].

По современным представлениям, молекулярный механизм генерации циркадных временных сигналов складывается из транскрипционных и трансляционных позитивно-негативных петель обратной связи. Базовая модель строится на понимании работы ауторегуляторных петель отрицательной обратной связи, когда белки, продуцируемые определёнными часовыми генами, негативно регулируют их собственную транскрипцию. Центральными факторами этой модели служат два семейства генов — Per1, Per 2 и Per3, а также Cry1 и Cry2. Транскрипция этих генов активируется с началом циркадного дня гетеромерическим комплексом, содержащим Clock и Bmal1 белки. Clock ген имеет внутреннюю гистон ацетилтрансферазную активность [22]. При его активации в СХЯ на протяжении циркадного дня накапливаются мРНК Per и Cry генов с запаздывающим синтезом их белков. Cry протеины в свою очередь обеспечивают взаимодействие Clock и Bmal1 генов. У нокаутных линий мышей, лишённых отдельных часовых генов, либо при нарушении частоты транскрипции Per и Cry генов оказывается изменён период циркадных ритмов, что находит отражение в нарушении скорости “хода” часов. Впрочем, такие мутации не прекращают деятельность циркадного механизма в целом. К этому приводит одновременное подавление функции Per1 и Per2 либо Cry1 и Cry2 генов [35, 36, 46].

Организованная таким образом во времени система часовых генов определяет частоту и амплитуду циркадных осцилляций ведущего пейсмекера в целом. Вместе с тем для функционирования его нейронов особое значение, по современным представлениям, приобретает состояние посттрансляционных процессов, подобных фосфорилированию, способствующих стабилизации либо дестабилизации генных белков.

Наряду с молекулярными механизмами, генерация синхронной циркадной ритмики в пределах СХЯ обеспечивается за счёт межнейронального взаимодействия. Собственная осцилляторная активность отдельных клеток, поддержанная синаптическим притоком ивне, ведёт к созданию на территории ядер замкнутых нейрональных сетей. Они топографически организованы и, подобно генетическим процессам, реагируют на изменение фотопериодизма сдвигами фазы своего циркадного ритма. Сопряжённость суточных колебаний электрофизиологических характеристик отдельных элементов нейрональных сетей в СХЯ и экспрессии часовых генов, очевидно, достигается за счёт ритмических флюктуаций уровня внутриклеточных ионов кальция [79, 82].

Формирование нейрональных сетей в значительной мере зависит от некоторых пептидов, по-разному представленных в различных зонах СХЯ. В частности, доказана возможность поддержания амплитуды и синхронности функционирования ядерных клеточных часов с помощью VIP и его рецепторов (VPAC2). Правда, срочная индукция светом mPer1 не определяется состоянием VIP/VPAC2 сигнальной системы. Это указывает на возможность диссоциации между клеточными механизмами, обеспечивающими контроль за работой циркадных часов, и зависимым от состояния сетчатки запуском цикла свет-темнота [23, 56].

Временной консолидации нейронов в СХЯ может содействовать и продукт одного из часовых генов — AVP. Пока-

зан его чёткий циркадный ритм в ядрах и цереброспинальной жидкости. Реализация эффектов нейропептида происходит через несколько типов специализированных рецепторов (V1a, V1b и V2), среди которых особое значение придает V1a рецептору, обладающему хорошо выраженным около-суточным ритмом с пиком в ночные часы. У мутантных линий мышей с его недостаточностью резко ослаблен ритм циркадной локомоции [51].

Существенным фактором циркадной периодичности и синхронности отдельных клеточных элементов СХЯ служит ГАМК-ведущий внутриядерный передатчик. По крайней мере, активация ГАМК_A-рецепторов мусцимолом в середине светового дня у ночных грызунов вызывает отчётливый фазовый сдвиг свободнотекущего ритма спонтанной локомоции, что совпадает с изменением уровня мРНК для *Per1* и *Per2* в СХЯ [25].

Серотонинергические механизмы со своей стороны активно заинтересованы в деятельности ядерных часовых генов. Так, восстановление циркадной функции СХЯ у ночных животных после периода гиперактивности либо чрезмерной активации серотониновых рецепторов агонистами медиатора в середине субъективного дня ассоциируется с ослаблением экспрессии *Per* генов и снижением уровня мРНК для *Per1* и *Per2* в СХЯ. Есть указания на способность серотонина по-разному менять транскрипцию *Per1-2* и ядерных орфановых рецепторов (*Rev-erb* и *Ror*) [см. 20].

Тем самым на основании изложенных фактов правомерно заключить, что сопряжённая работа ауторегуляторных петель обратной связи, представленных на молекулярном уровне часовыми генами и замкнутыми нервными цепями в форме межнейронного взаимодействия, обуславливает существование в СХЯ чёткого циркадного ритма. В его основе лежит также синхронизация деятельности отдельных осцилляторных элементов ядер в единый функциональный ансамбль посредством разного рода нейропептидных сигналов [44, 53].

Консолидированная во времени ритмика СХЯ должна подчинить своим сигналам функцию элементарных клеточных структур на периферии, обеспечив работу формируемых ими органов в циркадном ритме. Сложность задачи состоит в том, что отдельные клетки в первичной культуре ткани сердца, печени, почек и т.п. также обладают собственными осцилляторными свойствами. Генерируемая ими ритмика имеет период, близкий циркадному, и, как показывают результаты современных исследований, базируется она на тех же принципах, что и в нейронах СХЯ. Точно так же в их периодической деятельности заинтересованы часовые гены, близкие по составу описанным выше [36, 49, 86]. Любопытно, что сразу после рождения циркадные ритмы содержания, например, мРНК генов *Per*, *Cry1* и *Bmal1* в клетках СХЯ и сердечной мышцы мышей существенно расходятся по фазе. И только позже, к 5-му дню после появления животных на свет, очевидно, по мере становления ритморганизующей, пейсмекерной роли СХЯ происходит прогрессивная синхронизация активности в центре и на периферии [39]. В реализацию этого процесса оказываются вовлечены нейрогуморальные факторы, описанные выше при характеристике эффекторных механизмов ведущего ритмоводителя.

Участие СХЯ в возникновении психических расстройств и действии психотропных средств

Нарушение ритморганизующих свойств СХЯ может служить патогенетическим фактором либо вторичным феноменом при некоторых психических расстройствах (психическая депрессия, неврозы) и ухудшении когнитивной дея-

тельности в случае органического поражения головного мозга. Первичная же модуляция основной физиологической роли главного пейсмекерного аппарата, вероятно, отчасти определяет терапевтические возможности ряда нейропсихотропных средств.

Психическая депрессия и антидепрессивный эффект. Есть три группы полученных в прошлом доказательств тесной связи депрессивных проявлений с нарушениями циркадного периодизма и функции СХЯ [см. 2, 4]. Во-первых, предлагается рассматривать психическую депрессию в качестве хронобиологического дефекта, связанного с фазовым рассогласованием лабильных биоритмов психической активности и более инертных циркадных флюктуаций работы внутренних органов. Во-вторых, хронотерапевтические методы (депривация сна, фототерапия) позволяют довольно быстро улучшить самочувствие больных с разными формами депрессии. Наконец, в-третьих, у антидепрессантов различных групп показана способность менять динамику циркадных колебаний локомоции, пищевого поведения, секреции гормонов и т.п.

Вкратце клинические и экспериментальные доказательства хронобиологической природы депрессии сводятся к следующему. У больных людей, по сравнению со здоровыми, отмечается смещение позиции фазы некоторых циркадных ритмов преимущественно на более раннее ночное время. Показателем этого является перестройка цикла покой-активность в виде раннего пробуждения пациентов, скорее достигается максимум температурной кривой, секреции кортикостероидов, выделения с мочой метаболитов катехоламинов. Как и в экспериментах на животных, обнаруживается расщепление циркадного ритма на отдельные 12-часовые составляющие. Всё это можно принять за укорочение периода околосуточных колебаний отдельных физиологических показателей из-за своеобразного ускорения “хода” биологических часов.

Результаты современных исследований позволяют расширить и дополнить эти положения, в том числе на генетическом уровне. Нарушение циркадной ритмики при органическом поражении СХЯ совпадает с резким падением в ядрах числа визуализированных нейронов, экспрессирующих *AVP*. Перестройка в рецепторных генах *AVP* положительно коррелирует с повышенным риском развития депрессивной симптоматики у людей [14, 54]. Важным источником депрессивных расстройств могут служить также изменения в составе и функционировании часовых генов СХЯ. У больных с сезонными аффективными расстройствами, например, обнаружены нарушения во взаимодействии *Per2*, *Arntl* и *Npas2* генов. Подобная перестройка — предрасполагающий фактор возникновения эпизодов обострения зимней депрессии, а возрастной полиморфизм в кодирующем участке гена *Per3* совпадает с обострениями биполярного расстройства, по-видимому, определяя возникновение таких параметров заболевания как тяжесть и частота рецидивов [15, 65].

Учитывая описанное ранее значение серотонинергических механизмов для функционирования СХЯ (см. выше), особую роль придать их нарушению в генезе психической депрессии. Недаром заболеванию у людей зачастую сопутствует снижение уровня церебрального серотонина и/или негативные сдвиги в его метаболизме. В опытах *in vitro* на срезах изолированных СХЯ грызунов разнонаправленные вмешательства в серотонинергическую передачу модифицируют уровень мРНК и экспрессию некоторых часовых генов, в частности, *Per2* [66]. Другие нейромедиаторные моноамины — норадреналин и дофамин в свою очередь заинте-

ресованы как в регуляции функционирования СХЯ, так и в генезе депрессии. Их содержание зависит от активности моноаминоксидазы, связанной с состоянием некоторых часовых генов. Так, мутации в гене *Per2* у мышей приводили к снижению экспрессии и активности фермента в мезолимбической дофаминергической системе [32].

Впрочем, маловероятно, чтобы к аффективным нарушениям приводили изолированные мутации отдельных часовых генов. Ещё одной причиной патологии может являться внутренняя десинхронизация в работе центральных и периферических циркадных осцилляторов. Действительно, при моделировании депрессии смещением режима освещённости на несколько часов генетический аппарат СХЯ нейронов быстро адаптируется к изменению фазы цикла свет-темнота, тогда как часовые гены мышц, печени и лёгких ресинхронизируются лишь на собственной частоте [86]. В результате возникают трудности не только в подчинении СХЯ сигналам внешнего датчика времени (света), но и в согласовании генетических осцилляций центрального и периферического происхождения в пределах всего организма. Кстати, часовые гены различных органов по-разному реагируют на некоторые ритмзадающие факторы: приём пищи, например, довольно быстро запускает мутации часовых генов печени, которые не контролируются световыми стимулами, зато в СХЯ, напротив, показаны ответы на свет при отсутствии реакции на пищу [71]. Иными словами, при определённых условиях создаются предпосылки для фазового рассогласования в работе центрального осциллятора с периферическими, а сложная иерархия отношений между отдельными часовыми генами в пределах одной и той же структуры дополнительно усложняет ситуацию [55].

Тем самым современное изучение молекулярных механизмов циркадного периодизма подтверждает высказанную нами в прошлом точку зрения [4], базирующуюся на особой значимости внутреннего десинхронизации для патогенеза депрессивных расстройств. СХЯ обеспечивают его устранение, ресинхронизацию колебательных процессов в пределах всей циркадной системы, по-видимому, посредством различных, описанных выше механизмов, в том числе гуморальным путём. И вполне возможно, что в устранении хронопатологии с нормализацией генетического аппарата СХЯ заключается одно из слагаемых антидепрессивного эффекта лекарственных средств (см. далее). Правда, вопрос о том, каким образом дизритмия или её устранение сказываются на состоянии аффективной сферы, до сих пор остаётся открытым.

В пользу хронотропных свойств антидепрессантов различных групп, их способности вмешиваться в суточные колебания поведения и психической активности имеется ряд доказательств. Так, у здоровых животных использование веществ способно увеличивать период свободнотекущих околосуточных ритмов локомоции, потребления пищи и воды. Хроническое введение антидепрессантов посредством осмотической помпы модифицирует все основные параметры циркадных ритмов: амплитуду, форму волны и 25-часовую составляющую. По нашим прошлым наблюдениям, свидетельством затягивания ритма околосуточной локомоции под влиянием амитриптилина либо имипрамина служило смещение акрофазы подвижности крыс на более поздние ночные часы.

Если предполагать, что одной из причин депрессии служит ускорение “хода” биологических часов из-за патологической гиперактивности СХЯ, то их выключение должно приводить к антидепрессивному эффекту. Действительно, как установлено в опытах с электролитическим разрушени-

ем ядер у крыс, денуклеация сопровождается реорганизацией временной динамики принудительного плавания и понижением величины ритмологического индекса депрессивности [6]. То же самое, очевидно, может происходить под действием антидепрессивных средств, способных через активацию моноаминергических афферентных входов в СХЯ сдерживать импульсную активность их нейронов.

Как свидетельствует экстрацеллюлярная регистрация ритмики одиночных клеточных элементов изолированных СХЯ, один из наиболее эффективных антидепрессантов-ингибиторов обратного захвата серотонина флуоксетин вызывает фазовый сдвиг циркадного ритма осцилляций. Это коррелирует с усилением экспрессии ядерных часовых генов *Per1–3*, *CLOCK*, *Bmal1*, *Ror* и *Rev-erb* в СХЯ крыс в дневные часы и нарушением экспрессии тех же генов в ночное время. Такое действие заметно усиливается при добавлении в инкубационную среду прекурсора серотонина. Хронотропная активность препарата отчётливее проявляется в случае хронического, но не острого введения [21, 76, 78]. Интересно, что различные ингибиторы обратного захвата медиатора (сертралин, флувоксамин, циталопрам и др.) влияют на функцию часовых генов и в периферических клетках. Как оказалось, они укорачивают период циркадного ритма гена *Per1* в культуре фибробластов. Важно, что у сертралина это действие совпадало с аналогичным сдвигом в СХЯ [63].

Особый интерес в последние годы у исследователей вызывает препарат агомелатин. Будучи стимулятором обоих типов мелатониновых рецепторов (MT1 и MT2), он подобно эпифизарному гормону, является типичным хронобиотиком с ритморганизующими свойствами и одновременно перспективным антидепрессантом, хорошо зарекомендовавшим себя в клинической практике. За счёт включения указанных рецепторов агомелатин нормализует деятельность СХЯ, восстанавливая естественную динамику циркадных ритмов поведения, температуры тела, выработки кортикостероидов у людей и животных [50, 67].

По-видимому, обнаруженная у антидепрессантов в последние годы способность вмешиваться в функцию молекулярных механизмов биологических часов и циркадные осцилляции активности клеток в центре и на периферии, имеет непосредственное отношение к генезу их специфической активности.

Невротические расстройства и анксиолитики. Психической депрессии клинически и патогенетически чрезвычайно близки невротические расстройства, сопровождающиеся чувством немотивированной тревоги. Устойчивое развитие тревожности чревато опасностью трансформации в реактивную форму депрессии. Вместе с тем заболевания сближает сходная фармакочувствительность и близкая хронобиологическая природа.

В обоих случаях имеет место явная либо скрытая дезорганизация циркадного периодизма среди прочего с типичной инсомнией в том числе из-за нарушений в работе циркадного ритмоводителя. С другой стороны, специфические противотревожные вещества — анксиолитики устраняют дизритмические проявления в том числе за счёт нормализации функции СХЯ. То и другое положение опираются на целую серию преимущественно экспериментальных фактов.

По нашим наблюдениям, бензодиазепиновый анксиолитик тофизопам и мелатонин, который выступает в роли типичного анксиолитика, ослабляют дезорганизацию ритма циркадной подвижности у крыс, вызванную повторным инъекционным стрессом. Интересно, что удаление эпифиза ослабляет их ритмстабилизирующее действие, которое ха-

рактерно и для мелатонинергического средства агомелатина [7, 8, 57]. После повторных инъекций ещё одного производного бензодиазепина – диазепам отмечалось повышение амплитуды ритма околосуточной локомоции и устранение дизритмии, обусловленной грубым нарушением режима освещённости, без изменения обычной динамики температуры тела [19]. Препарат короткого действия триазолам, если его вводили хомячкам в середине светового дня, вызывал фазовый сдвиг в ритмике изолированных нейронов СХЯ хомячков и модулировал их реакцию на свет, тогда как повреждение серотонинергических входов в СХЯ заметно ослабляло хронотропную активность анксиолитика [30, 75].

Подобно антидепрессантам, противотревожные средства обеспечивают свой ритмстабилизирующий эффект, очевидно, и через вмешательство в функцию часовых генов. У трансгенных мышей установлена перестройка поведенческих биоритмов, совпадавшая с дисрегуляторными сдвигами в экспрессии генов *Per2* и *Prok2* срезов СХЯ в форме выраженных колебаний уровня соответствующих мРНК и пептидов. Анксиолитик альпразолам ослаблял подобную дисрегуляцию и восстанавливал нарушенную ритмику [64]. Следует подчеркнуть, что *Prok2* признаётся важной сигнальной молекулой, рецепторы которой найдены во всех отделах СХЯ. Ген *Prok2* связан с обеспечением эффекторных функций ядер, и масштабы его экспрессии чётко коррелируют с изменением психоэмоционального состояния животных, в том числе при стрессе [52].

Ритморганизующая активность анксиолитиков, их влияние на молекулярные механизмы СХЯ осуществляются, по-видимому, в основном благодаря их хорошо известной способности воздействовать на ГАМК-бензодиазепиновые рецепторные комплексы в мозговых структурах. Действительно, как показано на модели первичной культуры гранулярных клеток мозжечка мышей, добавление в инкубационную среду диазепам или небензодиазепинового анксиолитика тандоспирона снижает уровень экспрессии мРНК *Per1*, что совпадает с активацией ГАМК_A-рецепторов в СХЯ. Предполагается, что ГАМК повышает амплитуду циркадных осцилляций нейронов и делает этот ритм более контрастным днём, ограничивая в ночные часы [11, 13, 24]. В то же время ни диазепам, ни буспирон существенно не меняли обусловленную светом экспрессию мРНК *Per2* в срезах СХЯ мышей, зависящую от серотонинергических механизмов [77].

Когнитивные нарушения и ноотропный эффект. В качестве ещё одной формы циркадной хронопатологии могут рассматриваться когнитивные расстройства при органическом повреждении нейронов головного мозга. Самые веские аргументы в пользу этого представлены на примере возрастной нейродегенеративной патологии альцгеймеровского типа, исследованной в последнее время лучше других форм церебральных поражений.

Сравнительное изучение больных, страдавших при жизни болезнью Альцгеймера, и пожилых людей того же возраста, но без выраженной деменции, показывает, что в первом случае наблюдаются более грубые отклонения циркадного периодизма. Это не только обычные для данной патологии расстройства сна, но и явные отличия в характерной суточной локомоции и температурной кривой. Посмертное изучение мозга таких пациентов позволяет говорить о достоверной корреляции между степенью морфологического повреждения СХЯ и выраженностью дементных проявлений. Показательно, что самый значительный нейродегенеративный процесс при данном заболевании обнаруживается в дорзомедиальных отделах ядер. Ещё отчётливее, чем при ранних формах болезни Альцгеймера или паркинсонизма,

пейскемерная структура страдает у лиц, перенесших инсульт стволовой локализации, свидетельством чего служит развитие ещё более тяжёлых вариантов инсомнии [16, 33, 38].

С этими результатами совпадают некоторые экспериментальные находки. Так, введение бета-амилоидного пептида, применяемого для моделирования болезни Альцгеймера, непосредственно в СХЯ вызывает резкий сдвиг вперёд фазы ритма циркадной локомоции и потребления воды у хомячков. У старых мутантных мышей с недостаточностью часового гена *Clock* в сравнении молодыми животными, имеющими аналогичный дефект, наблюдаются более выраженные нарушения суточного периодизма. Это прямо указывает на предрасполагающую роль возрастного фактора для формирования отклонений в молекулярных механизмах СХЯ [29, 47].

Для борьбы с нейродегенеративной патологией, как известно, используется широкий круг ноотропных средств. Если подходить к терапии органической умственной недостаточности с хронобиологических позиций, то в первую очередь следует привлечь внимание к ноотропным возможностям эпифизарного мелатонина. С одной стороны, при посредничестве СХЯ он тесно связан с организацией циркадного периодизма, с другой — гормональный дефицит, в том числе по причине возрастной инволюции эпифиза, может служить одним из патогенетических факторов такого заболевания как болезнь Альцгеймера. В пользу последнего положения в последние годы накопилось достаточное количество экспериментальных и клинических доказательств [см. 3, 74, 84 и др.].

Важно отметить, что в случае указанной болезни не просто страдает нормальная околосуточная ритмика физиологических функций, но существенно изменена реакция СХЯ на эндогенный мелатонин. В СХЯ крыс при инъекции в них бета-амилоидного пептида (экспериментальная модель болезни Альцгеймера) одновременно со сдвигом фазы циркадной локомоции оказывается нарушена экспрессия часовых генов *Per1*, *Bmal1* и *Cry1*, как и в случае эпифизэктомии [29, 83]. На ранних стадиях заболевания найдена дезинтеграция в работе хронобиологического функционального блока СХЯ-эпифиз, прогрессирующая по мере утяжеления патологического процесса. У больных в далеко зашедших случаях обнаруживается падение экспрессии в СХЯ специфических мелатониновых рецепторов первого типа (MT1) и нейронов, экспрессирующих AVP/VIP. Среди других причин этим, по-видимому, объясняется низкая терапевтическая эффективность препаратов мелатонина при тяжёлых формах болезни Альцгеймера [81, 84].

В арсенале средств для терапии когнитивных нарушений при органическом поражении головного мозга широко используют производные рацетама. Один из препаратов этой группы анирацетам при системном введении, а также в опытах *in vitro* на срезах СХЯ увеличивает у грызунов задержку фазы поведенческого ритма на короткую вспышку света. Такой эффект устраняется его антагонистом, блокирующим NMDA-рецепторы [60]. Другое средство той же группы — пирацетам в значительной дозе был способен стабилизировать циркадную ритмику, судя по нормализующему влиянию на сон у дементных больных пожилого возраста в виде укорочения времени его наступления [41].

Как отмечалось (см. выше), деятельность СХЯ тесно сопряжена с состоянием холинергических механизмов, активация которых имеет непосредственное отношение к происхождению ноотропного эффекта лекарственных средств. Прямая аппликация карбахолина к изолированным нейро-

нам СХЯ вызывает фазовый сдвиг в их циркадной ритмике, а под действием холинергического нейротоксина азиридина у крыс снижается амплитуда суточных колебаний подвижности и температуры тела [17, 26]. В то же время антихолинэстеразный препарат галантамин ни при остром, ни при хроническом введении не менял параметры сна у здоровых животных [41].

Имеются сведения о поражении СХЯ ещё при одной форме нейродегенеративной патологии — болезни Гентингтона. Трансгенная линия мышей с токсическим пептидом гентингином обнаруживает прогрессирующую поломку циркадных ритмов моторики, когнитивных и эндокринных функций, ассоциированную с ухудшением экспрессии часовых генов в ядрах. Показанное у таких животных резкое снижение уровня мРНК VIP и мРНК его VPAC2-рецептора чётко коррелирует с дезорганизацией ритмических процессов [27]. Для терапии когнитивных расстройств при болезни Гентингтона, наряду с обычными ноотропными средствами, применяют некоторые психодепримирующие препараты из числа нейролептиков и анксиолитиков. Действительно, алпразолам на модели данной патологии у трансгенных мышей ослаблял дизрегуляцию часовых генов в СХЯ *in vitro*. Это связывают со способностью вещества прямо влиять на пейсмекерную структуру, а не через изменение её афферентации [64]. Точно так же обладающий терапевтическими свойствами нейролептик галоперидол в культуре клеток СХЯ мышей, вызывая фазовый сдвиг в циркадной ритмике, индуцировал мРНК гена Per1 [80].

Таким образом, различным формам нейродегенеративной патологии сопутствуют нарушения околосуточного периодизма, наиболее характерным показателем чего у людей служит ухудшение ночного сна. Лекарственная терапия когнитивных расстройств, сочетающаяся с восстановлением колебательных процессов в организме, способна на молекулярном уровне модифицировать пейсмекерную функцию СХЯ. Это позволяет предполагать, что хронобиологические сдвиги могут быть составной частью лечебного эффекта веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СХЯ гипоталамуса в роли ведущего ритмоводителя участвуют в поддержании циркадных колебаний важнейших физиологических показателей (разных форм поведения, эндокринного статуса, гомеостаза, цикла сон-бодрствование). Ритморганизующая функция СХЯ во многом зависит от состояния внутриядерных часовых генов и модулируется извне датчиками времени, главным из которых является свет. Кроме того, коррекцию функционального состояния ритмоводителя в головном мозге и за его пределами осуществляют различные нейромедиаторы и гормоны. Отдельные нейропсихические заболевания характеризуются дезорганизацией околосуточного периодизма в том числе по причине изменения функции часовых генов. Генетическими сдвигами на уровне центральных и периферических осцилляторов могут отчасти определяться нормализация циркадного периодизма и специфическая активность некоторых психотропных средств (антидепрессантов, анксиолитиков, ноотропов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(3), 67 – 73 (1998).
2. Э. Б. Арушанян, *Аффективные расстройства. Междисциплинарный подход*, Санкт-Петербург (2009), сс. 38 – 44.
3. Э. Б. Арушанян, *Журн. неврол и психиат.*, **110**(1), 100 – 106 (2010).
4. Э. Б. Арушанян, В. А. Батурин, *Журн. невропат. и психиат.*, **95**(3), 85 – 89 (1995).
5. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Хронобиология и хрономедицина*, Триада, Москва (2000), сс. 50 – 64.
6. Э. Б. Арушанян, А. В. Попов, *Физиол. журн.*, **80**(3), 1 – 7 (1994).
7. Э. Б. Арушанян, А. В. Попов, *Журн. высш. нервн. деят.*, **56**(3), 345 – 348 (2006).
8. Э. Б. Арушанян, А. В. Попов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(3), 6 – 9 (2007).
9. Э. В. Бейер, А. В. Попов, Э. Б. Арушанян, *Рос. психиатр. журн.*, **85**(3), 372 – 378 (1999).
10. В. Г. Шаляпина, В. В. Ракицкая, Е. А. Рыбникова, *Усп. физиол. наук*, **34**(4), 75 – 92 (2003).
11. M. Akiyama, T. Kirihara, S. Takahashi, et al., *Brit. Pharmacol.*, **128**, 1616 – 1622 (1999).
12. S. J. Aton, C. S. Colwell, A. Harmar, et al., *Nature Neuroscience*, **8**, 478 – 483 (2005).
13. S. J. Aton, J. E. Huettner, M. Straume, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **103**, 19188 – 19193 (2006).
14. A. M. Bao, D. F. Swaab, *Vitam. Horm.*, **82**, 339 – 365 (2010).
15. F. Banedetti, S. Dallaspeszia, C. Colombo, et al., *Neurosci. Lett.*, **445**, 184 – 189 (2008).
16. D. L. Bliwise, D. B. Rye, B. Dihenia, J. Geriatr., *Psychiatry Neurol.*, **15**, 61 – 67 (2002).
17. G. F. Buchanan, M. U. Gillette, *Exp. Neurol.*, **193**, 489 – 496 (2005).
18. R. M. Buijs, F. A. Scheer, J. Kreiser, et al., *Progr. Brain Res.*, **153**, 341 – 360 (2006).
19. A. R. Carpentieri, M. A. Pujolras, J. J. Chiesa, et al., *J. Pineal Res.*, **40**, 318 – 325 (2006).
20. E. Challet, *Endocrinology*, **148**, 5648 – 5655 (2007).
21. M. Cuesta, D. Clesse, P. Pevet, *J. Neurochem.*, **110**, 231 – 243 (2009).
22. M. Doi, J. Hirayama, P. Sassone-Corsi, *Cell*, **125**, 497 – 508 (2006).
23. J. M. Dragich, D. H. Loh, L. M. Wang, et al., *Eur. J. Neurosci.*, **31**, 864 – 875 (2010).
24. J. C. Ehlen, C. M. Novak, M. Karom, et al., *Eur. Neurosci.*, **23**, 3328 – 3336 (2006).
25. J. C. Ehlen, K. N. Paul, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **296**, R1606 – R1612 (2009).
26. Y. Endo, K. Shinohara, Y. Fueta, *Neurosci. Res.*, **41**, 385 – 390 (2001).
27. J. Fahrenkrug, N. Popovic, B. Georg, et al., *J. Mol. Neurosci.*, **31**, 139 – 148 (2007).
28. P. M. Fuller, J. J. Gooley, C. B. Saper, *J. Biol. Rhythms*, **21**, 482 – 493 (2006).
29. A. M. Furio, R. A. Cutrera, V. Castillo Thea, et al., *Cell Mol. Neurobiol.*, **22**, 699 – 709 (2002).
30. M. Gardani, R. Blance, S. M. Biello, *Brain Res.*, **1046**, 105 – 115 (2005).
31. C. Graff, M. Kohler, P. Pevet, *Neuroscience*, **135**, 273 – 283 (2005).
32. G. Hampp, J. A. Ripperger, T. Houben, et al., *Curr. Biol.*, **18**, 678 – 683 (2008).
33. D. G. Harper, E. G. Stopa, V. Kuo-Leblanc, et al., *Brain*, **131**, 1609 – 1617 (2008).
34. M. H. Hastings, E. D. Herzog, *J. Biol. Rhythms.*, **19**, 400 – 413 (2004).
35. M. H. Hastings, J. S. O'Neill, E. S. Maywood, *J. Endocrinol.*, **195**, 187 – 198 (2007).
36. M. H. Hastings, A. B. Reddy, E. S. Maywood, *Nature Reviews Neuroscience*, **4**, 649 – 661 (2003).

37. S. Homa, M. Ikeda, H. Abe, et al., *Bioch. Biophysiol. Res. Commun.*, **250**, 83 – 87 (1998).
38. K. Hu, E. J. Van Someren, S. A. Shea, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **106**, 2490 – 2494 (2009).
39. J. Huang, C. Lu, S. Chen, et al., *Lipids Health Dis.*, **9**, 22 – 23 (2010).
40. O. C. Ikononov, A. Stoynev, A. Shisheva, *Chronobiologia*, **21**, 1 – 12 (1994).
41. A. Ishida, T. Mutoh, T. Ueyama, et al., *Cell Metabol.*, **2**, 297 – 307 (2005).
42. A. Kalsbeek, F. Kreier, E. Fliers, et al., *Endocrinology.*, **148**, 5635 – 5639 (2007).
43. A. Kalsbeek, I. F. Palm, S. La Fleur, et al., *J. Biol. Rhythms*, **21**, 458 – 469 (2006).
44. A. Kalsbeek, S. Perrau-Lenz, R. M. Buijs, *Chronobiol. Int.*, **23**, 521 – 535 (2006).
45. D. P. King, Y. Zhao, A. M. Sagoram, et al., *Cell*, **89**, 641 – 653 (1997).
46. C. Y. Ko, J. S. Takahashi, *Human Molecular Genetics*, **15**, R271 – R277 (2006).
47. D. E. Kolker, M. H. Vitaterna, E. M. Fruechte, et al., *Neurobiol. Aging.*, **25**, 517 – 523 (2004).
48. R. J. Konopka, S. Benser, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **68**, 2112 – 2116 (1971).
49. E. Kowalska, S. A. Brown, *Cold Spring Harbor Symposium on Quantative Biology (2007)*, P. 301 – 305.
50. R. Leproult, A. Van Onderbergen, M. L'Hermite-Balderiaux, *Clin. Endocrinol.*, **63**, 298 – 304 (2005).
51. J. D. Li, K. J. Burton, C. Zhang, et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **296**, R824 – R830 (2009).
52. J. D. Li, W. P. Hu, Q. Y. Zhou, *Neuropsychopharmacology*, **34**, 367 – 373 (2009).
53. A. C. Liu, D. K. Welsh, C. H. Ko, et al., *Cell*, **129**, 605 – 616 (2007).
54. R. J. Liu, J. N. Zhou, W. J. Hoogendijk, et al., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **59**, 314 – 322 (2000).
55. C. A. McClung, *Pharmacol. Ther.*, **114**, 222 – 232 (2007).
56. E. S. Maywood, J. S. O'Neil, J. E. Chesam, et al., *Endocrinology*, **148**, 5624 – 5634 (2007).
57. J. Mendlewicz, *CNS Drugs.*, **23**, 5 – 26 (2009).
58. M. Mieda, S. C. Williams, J. A. Richardson, et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **103**, 12150 – 12155 (2006).
59. L. P. Morin, K. Y. Shivers, J. H. Blanchard, *Neuroscience*, **137**, 1285 – 1297 (2006).
60. T. Moriya, M. Ikeda, K. Teshima, et al., *J. Neurochem.*, **85**, 978 – 987 (2003).
61. K. Nagai, T. Mori, H. Nakagawa, *Biomed. Res.*, **3**, 294 – 302 (1982).
62. H. Nakagawa, N. Okumura, *Proc. Jpn. Acad.*, **86**, 391 – 408 (2010).
63. K. Nomura, O. Castanon-Cervantes, A. Davidson, *Life Sci.*, **82**, 1169 – 1174 (2008).
64. P. N. Pallier, E. S. Maywood, Z. Zheng, et al., *J. Neurosci.*, **27**, 7869 – 7878 (2007).
65. T. Partonen, J. Treutlein, A. Alpman, et al., *Ann. Med.*, **39**, 229 – 238 (2007).
66. R. A. Proser, H. D. Lee, A. Wehner, *Neuroscience*, **142**, 547 – 555 (2006).
67. G. Racagni, M. A. Riva, M. Popoli, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **22**, S9 – S14 (2007).
68. M. J. Rao, B. Strebel, A. Halaris, et al., *Psychiatry Res*, **57**, 21 – 39 (1995).
69. R. J. Reiter, *The pineal gland. V. 1. Anatomy and Biochemistry*. CRC Press. Florida (1981), 315 p.
70. S. M. Reppert, D. R. Weaver, *Nature*, **418**, 935 – 941 (2002).
71. U. Schibler, J. Ripperger, S. A. Brown, *J. Biol. Rhythms*, **18**, 250 – 260 (2003).
72. J. R. Schwartz, T. Roth, *Curr. Neuropharmacol.*, **6**, 367 – 378 (2008).
73. H. S. Shin, T. K. Burgiello, B. T. Clark, et al., *Nature*, **317**, 445 – 448 (1985).
74. D. J. Skene, D. F. Swaab, *Exp. Gerontol.*, **38**, 199 – 206 (2003).
75. L. Smale, K. Michels, R. Y. Moore, *Brain Res*, **515**, 9 – 19 (1990).
76. J. Sprouse, J. Braselton, L. Reynolds, *Biol. Psychiatry.*, **60**, 896 – 899 (2006).
77. S. Takahashi, Y. Yoshikobu, R. Aida, et al., *J. Neurosci. Res.*, **68**, 470 – 478 (2002).
78. T. Uz, R. Ahmed, M. Akhisaroglu, et al., *Neuroscience*, **134**, 1309 – 1316 (2005).
79. C. Vasolou, M. A. Henson, *Comput. Biol.*, **6**, 105 – 130 (2010).
80. J. Viyoch, N. Marsunaga, M. Yoshida, et al., *J. Biol. Chem.*, **280**, 6309 – 6315 (2005).
81. C. Von Gall, D. R. Weaver, *Neurobiol. Aging.*, **29**, 464 – 470 (2008).
82. D. K. Welsh, J. S. Takahashi, S. A. Kay, *Ann. Rev. Physiol.*, **72**, 551 – 577 (2010).
83. Y. H. Wu, D. F. Fischer, A. Kalsbeek, et al., *FASEB J.*, **20**, 1874 – 1876 (2006).
84. Y. H. Wu, D. F. Swaab, *Sleep Med*, **8**, 623 – 626 (2007).
85. Y. H. Wu, J. N. Zhou, J. Van Heerikhuizen, et al., *Neurobiol. Aging.*, **28**, 1239 – 1247 (2007).
86. S. Yamazaki, R. Numano, M. Abe, et al., *Science*, **288**, 682 – 685 (2000).

Поступила 10.09.10

INFLUENCE OF SUPRACHIASMATIC NUCLEI OF HYPOTHALAMUS AND CLOCK GENES ON CHRONOTROPIC ACTIVITY OF PSYCHOTROPIC DRUGS

E. B. Arushanyan

Department of Pharmacology, Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia

Review summarizes recent data on morphofunctional features of circadian cycle mediator – suprachiasmatic nuclei of hypothalamus – including their molecular organization with participation of clock genes. The role of these mechanisms in the action of neuropsychotropic drugs is discussed.

Key words: Circadian rhythm, suprachiasmatic nuclei, antidepressants, anxiolytics