

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК**  
**Южный Научный Центр**  
**Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии**  
**Физиологическое общество им. И.П.Павлова / секция**  
**сомнологии**

**РОССИЙСКИЙ ГУМАНИТАРНЫЙ НАУЧНЫЙ ФОНД**

**МЕЖДУНАРОДНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ**  
**МОЗГА / КОМИССИЯ ПО РЕГИОНУ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И**  
**ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ (IBRO/CEERC)**

**Материалы**  
5-ой Российской (с международным участием) школы  
– конференции  
**«Сон - окно в мир бодрствования»**  
и междисциплинарного семинара  
**«Нейробиологические основы цикла сон-  
бодрствование»**

Поддержано грантами РГНФ (№№ 09-06-14066г и 09-06-14163г) и  
CEERC/IBRO

Москва, 2009



**RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES**  
**Southern Scientific Center**  
**Institute of Higher Nervous Activity / Neurophysiology**  
**Pavlovian Physiological Society / Section of Somnology**

**RUSSIAN HUMANITARIAN SCIENTIFIC FOUNDATION (RFH)**

**INTERNATIONAL BRAIN RESEARCH ORGANIZATION/  
CENTRAL and EASTERN EUROPE REGIONAL COMMISSION  
(IBRO/CEERC)**

**Proceedings**  
of the 5<sup>th</sup> International workshop  
**“Sleep: a window to the world of wakefulness”**  
and interdisciplinary seminar  
**“Neurobiological basics of sleep-waking cycle”**

Supported by RFH (grant Nos. 09-06-14066г, 09-06-14163г) and  
CEERC/IBRO



# ***Оргкомитет***

## ***5-й Российской школы-конференции***

### ***«Сон - окно в мир бодрствования»***

#### **Председатель оргкомитета**

**Матишов**

Геннадий  
Григорьевич

Председатель ЮНЦ, академик РАН (Ростов-на-Дону)

#### **Заместители председателя оргкомитета**

**Матишов**

Дмитрий  
Геннадиевич

Заместитель Председателя ЮНЦ, член-корреспондент РАН  
(Ростов-на-Дону)

**Вербицкий**

Евгений Васильевич

Главный научный сотрудник ЮНЦ РАН, доктор биологических  
наук (Ростов-на-Дону)

#### **Ответственный секретарь**

**Войнов**

Виктор Борисович

Ведущий научный сотрудник ЮНЦ РАН, кандидат биологических  
наук (Ростов-на-Дону)

#### **Со-председатели научного комитета**

**Дорохов**

Владимир Борисович

Зав. лабораторией Института высшей нервной деятельности и  
нейрофизиологии РАН, доктор биологических наук (Москва)

**Ковальзон**

Владимир Матвеевич

Ведущий научный сотрудник Института проблем экологии и  
эволюции им. А.Н.Северцова РАН, доктор биологических наук  
(Москва)

#### **Секретарь научного комитета**

**Фесенко**

Галина Николаевна

Научный сотрудник Института проблем экологии и эволюции  
им. А.Н.Северцова РАН (Москва)

**ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ**  
междисциплинарного семинара  
**«Нейробиологические основы цикла сон-бодрствование»**

- Буриков А.А. Южный Федеральный Университет, Ростов-на-Дону,  
доктор биологических наук, профессор
- Вербицкий Е.В. Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону,  
доктор биологических наук
- Дорохов В.Б. Институт высшей нервной деятельности и  
нейрофизиологии РАН, Москва, доктор  
биологических наук
- Ковальзон В.М. Институт проблем экологии и эволюции им.  
А.Н.Северцова РАН, Москва, доктор биологических  
наук
- Ковров Г.В. Московская медицинская академия им.  
И.М.Сеченова, доктор медицинских наук, профессор
- Пастухов Ю.Ф. Институт эволюционной физиологии и биохимии  
им. И.М.Сеченова РАН, С.-Петербург, доктор  
медицинских наук, профессор
- Пигарев И.Н. Институт проблем передачи информации РАН,  
Москва, доктор биологических наук
- Шахнарович В.М. ЗАО «Нейроком», Москва, директор, кандидат  
медицинских наук

## Оглавление

|   |         |
|---|---------|
| Из истории сомнологии                     | 6-14    |
| Лекции и статьи                           | 15-91   |
| Тезисы докладов                           | 92-155  |
| Алфавитный список лекций и тезисов (рус)  | 156-158 |
| Алфавитный список лекций и тезисов (англ) | 159-161 |
| Сомнология в интернете – основные ресурсы | 162-165 |

Составители и редакторы: В.М.Ковальзон и Г.Н.Фесенко

(с) авторы, 2009

**МАРЬЯ МИХАЙЛОВНА МАНАСЕИНА-КОРКУНОВА: ШТРИХИ К  
ПОРТРЕТУ**

*Ковальзон В.М.*

*Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова*

*Российской Академии наук, Москва*

*e-mail: [kovalzon@sevin.ru](mailto:kovalzon@sevin.ru)*

**MARIA MIKHAILOVNA MANASSEINA-KORKUNOVA: SOME  
STROKES TO THE PORTRAIT**

*Kovalzon V.M.*

*Severtsov Institute of Ecology/Evolution, Russian Academy of Sciences,*

*Moscow, Russia*



A short note on the life and personality of Maria Manasseina (also known as Marie von Manassein, Marie de Manacéine), a Russian woman-doctor of the second half of the 19<sup>th</sup> century, a pioneer in psychophysiological studies of sleep and dreams. English version of this paper see in: *Journal of the History of the Neurosciences*, 18(3):312–319, 2009.

Введение

Сомнология (наука о сне) – одна из наиболее бурно растущих ветвей современной психофизиологии и нейронаук. В последние годы в этой области были достигнуты поразительные успехи, полностью изменившие наши представления о природе сознания. В то же время мало кто даже среди специалистов знает, что экспериментальная сомнология зародилась в конце XIX века в России, ее основателем была Мария (Марья) Михайловна Манас(с)еина-Коркунова (1843-1903). Это имя было широко известно на рубеже XIX-XX веков как основателя физиологической (биологической) химии и экспериментальной сомнологии, однако в дальнейшем, хотя и не полностью забытое, упоминалось довольно редко. Поиск в Google выявляет менее 100 ссылок на ее имя за период более чем 100 лет. Многие важнейшие обзоры и учебники по психологии и физиологии, причем не только зарубежные, но и отечественные, не упоминают ее вовсе. Поскольку Манасеина публиковала свои работы как на русском, так и на французском (как de Manacéine) и немецком (как von Manassein) языках, ее нередко ошибочно принимают за французского или немецкого ученого-мужчину (см., напр., Корен, 1997). В последние годы,

однако, интерес к пионерам в области изучения сна и, в частности, к М.М.Манасеиной, значительно возрос [14, 15, 23-25, 28, 30]. Тем не менее, ее жизнь и ее личность остаются практически неизвестными. Настоящая статья является первой попыткой восполнить этот пробел.

### Жизнь и деятельность М.М.Манасеиной

Марья Михайловна была дочерью известного русского историка и археолога, члена Санкт-Петербургской Академии наук, профессора Михаила Андреевича Коркунова (1806-1858). Получив блестящее домашнее образование, с детства вращаясь в кругу учёных и врачей, Марья Михайловна стала одной из первых женщин в России (а, возможно, и во всей Европе), сумевших получить высшее медицинское образование в 60-е годы позапрошлого века: она окончила женские медицинские курсы, получила звание женщины-врача, а в дальнейшем – и степень доктора медицины. В это время она вышла замуж за студента Понятовского, вместе с ним принимала деятельное участие в народнических кружках и даже привлекалась по этому поводу в 3-е отделение. Муж её был, в конце концов, арестован и умер в политической ссылке. Ее вторым мужем (с 1865 г.) стал Вячеслав Авксентьевич Манас(с)еин (1841-1901), весьма известный человек в истории русской медицины [2], будущий профессор Военно-медицинской академии и издатель первого русского медицинского журнала "Врач".

С октября 1870 по апрель 1871 М.М.Манасеина проходила полугодовую стажировку в лаборатории Юлиуса Визнера в Политехническом институте в Вене, где изучала процесс спиртового брожения. Она совершила крупнейшее открытие и фактически стала основателем новой науки – физиологической химии, или биохимии, как она теперь называется, показав, что брожение происходит под воздействием особых веществ (так называемых "неорганизованных ферментов", если пользоваться терминологией того времени), которые можно выделить из дрожжевых клеток, однако сами живые дрожжи здесь ни при чем. Эти результаты опровергали "физиологическую" теорию брожения Луи Пастера и свидетельствовали в пользу "химической" точки зрения, которой придерживались такие выдающиеся ученые, как Клод Бернар, Юстус Либих и Марсель Бертло [30].

Прошло более четверти века, когда эти результаты были полностью подтверждены немецким химиком Эдуардом Бухнером (1860-1917), который, однако, зная о работе Манасеиной, сознательно уклонился от ссылки на нее. Попытка Манасеиной вступить за свой приоритет (она опубликовала 2 письма на немецком языке в научных журналах) ни к чему не привела. В конце концов, несправедливость (увы!) восторжествовала: фамилия Манасеиной как первооткрывателя химической природы брожения была прочно забыта и не упоминается в современных, даже отечественных, учебниках биохимии, а Бухнер получил Нобелевскую премию за открытие

внеклеточной (химической) природы брожения в 1907 г., через четыре года после ее кончины [3, 30].

Работа Манасеиной по брожению была с интересом встречена крупнейшим немецким химиком Ю.Либихом (1803-1873), который пригласил ее поработать в свою лабораторию в Гессене. К несчастью для Манасеиной и для биохимии в целом, но к счастью для науки о сне (!), она не смогла принять столь лестного приглашения, вынужденная срочно вернуться в Санкт-Петербург по, как пишет её биограф, "личным (семейным) причинам" [30]. Вскоре по возвращении Марья Михайловна, "переквалифицировавшись в физиолога", стала работать в лаборатории друга В.А.Манасеина, ученика И.М.Сеченова, профессора Ивана Романовича Тарханова (Тархнишвили, 1846-1908), будущего выдающегося физиолога, академика, известного в истории психофизиологии, в частности, в качестве первооткрывателя так называемого кожно-гальванического рефлекса (рефлекс Тарханова).

Во второй половине 70-х годов в жизни супругов Манасеиных возникли крупные семейные неприятности, драматически завершившиеся в 1879 г. полным разрывом: М.М.Манасеина ушла от мужа к И.Р.Тарханову (который к тому времени уже был женат на вдове С.Г.Лорис-Меликовой), но отказалась от развода. Возможно, она боялась оказаться формально разведенной и потерять из-за этого свои гражданские права в соответствии с тогдашними законами царской России... Таким образом она не давала возможности своему бывшему мужу вторично жениться, но и себя обрекала на подобную же участь. Вскоре после этого В.А.Манасеин сошёлся с Е.М.Достоевской (1853-1932), племянницей Фёдора Михайловича, дочерью его брата Михаила, известного в то время литератора, поэта, переводчика и издателя, и прожил с нею в гражданском браке 28 лет, до самой своей смерти, формально оставаясь мужем М.М.Манасеиной. Об этом пишет биограф В.А.Манасеина [2]. Биографы же И.Р.Тарханова ничего не пишут о его научной и личной связи с М.М.Манасеиной. Ее имя не встречается в списке работ, вышедших из лаборатории И.Р.Тарханова или выполненных при его консультации [13]. Таким образом, взаимоотношения этих четырёх весьма достойным людей (М.М.Коркуновой-Манасеиной, В.А.Манасеина, Е.М.Достоевской и И.Р.Тарханова) и причины, не дававшие им решить свои личные проблемы – остаются неизвестными. Будем надеяться, что будущие историки науки прольют на это свет. Вероятно, связь Марии Михайловны с Иваном Романовичем была недолгой и, будучи бездетной, остаток жизни она провела в одиночестве...

Манасеина отличалась исключительным трудолюбием, она напряженно работала всю свою жизнь: проводила физиологические опыты на собаках, психофизиологические и психологические исследования на людях, писала научные и научно-популярные книги, статьи и рефераты для русских медицинских журналов, занималась переводами, много путешествовала по

России и Европе, участвовала в различных научных конференциях, включая I Международный конгресс по медицине в Риме в 1894 г. (см. далее) и IV Международный конгресс по психологии в Париже в 1900 г. На последнем она представила результаты своих опытов, касающиеся действия различных видов пищи на поведение собак [37].

Необходимо отметить, что научные заслуги Манасеиной, похоже, остались недооцененными ее российскими современниками – она была более известна, как популяризатор научных и медицинских знаний, лектор, переводчик и референт. Список трудов М.М.Манасеиной, опубликованный к 40-летию литературной деятельности, включает 48 работ по различным вопросам физиологии, психологии, гигиены и педагогики, 16 критико-библиографических статей и 14 книг, переведенных ею с разных европейских языков, которыми она в совершенстве владела. Вот перечень некоторых написанных ею книг, иллюстрирующий широту ее интересов: «О воспитании детей в первые годы жизни» (1870); «К учению об алкогольном брожении» (1871); «О письме вообще, о зеркальном письме в частности и о роли обоих полушарий головного мозга» (1883); «О ненормальности мозговой жизни современного культурного человека» (1886, франц. перевод – см. [20]); «Сон как треть жизни человека, или физиология, патология, гигиена и психология сна» (1892); «Основы воспитания с первых лет жизни и до полного окончания университетского образования» (вып. 1-5, 1894-1902); «Об усталости вообще и об условиях ее развития» (1893); «Кое-что об искусстве» (1895); «О сознании» (вып.1, 1896) и т.д. Педагогическая деятельность Манасеиной включала лекции по психологии и педагогике в различных образовательных учреждениях, а также публичные лекции в аудиториях «Соляного городка»<sup>1</sup>, недалеко от ее дома на Английском проспекте, которые пользовались большой популярностью. Манасеина была почетным членом нескольких российских медицинских обществ. Она умерла в возрасте 60 лет «после продолжительной и тяжелой болезни», как было написано в многочисленных некрологах, появившихся в популярных журналах того времени. В них отмечалось ее «исключительное трудолюбие», «непременная доброжелательность» и «добрая память», которую она оставила о себе, как «одна из наиболее выдающихся русских женщин».

### М.М.Манасеина как личность

Нам, людям XXI века, нелегко представить себе личность этой действительно выдающейся русской женщины второй половины XIX века. В зрелом возрасте М.М.Манасеина полностью отказалась от революционных

---

<sup>1</sup> «Соляной городок» - комплекс зданий в центральной части С.-Петербурга, где находился крупнейший научно-просветительский центр дореволюционной России.

увлечений молодости, в полном соответствии с французской поговоркой: "Если человек в 20 лет не был левым – у него нет сердца; если он к 40 годам не стал правым – у него нет ума". Даже выдающиеся современники высказывали о ней весьма противоречивые мнения. Несмотря на то, что Марья Михайловна написала книгу о религиозном воспитании, Николай Лесков в письме Льву Толстому от 19 сентября 1894 г. из Петербурга отмечал, что она: «Крайняя материалистка, которая всё требовала: «Дайте мне твердую положительную веру с устойчивым основанием» [8]. Манасеина опубликовала в Париже брошюру на французском языке под названием «Пассивный анархизм и граф Лев Толстой» [19], в которой критиковала политические взгляды Толстого. В связи с этим Л.Н.Толстой в письме В.В.Стасову от 4 сентября 1894 г. из Ясной Поляны сказал, что М.М.Манасеина «либералка с оттенком революционерства» [10].

Шесть десятилетий спустя биографы опять не смогли прийти к единому мнению относительно личности М.М.Манасеиной. Биограф (сталинского периода) ее мужа М.М.Манасеина пишет о ней в этой связи: "Отрекшись от «революционных грехов» своей молодости, она стала воинствующей реакционеркой, о чем достаточно ярко свидетельствуют те докладные записки, которые она подавала министру народного просвещения. Одна из этих записок трактовала о лучших методах борьбы со студенческим революционным движением, а другая была посвящена вопросу о том, «какими средствами можно воспитать в наших юных подрастающих поколениях чувства горячей любви к царю и его семье»... Переход в реакционный лагерь бывшей участницы революционного движения и публичное изъявление верноподданнических чувств были оценены по достоинству царским правительством и награждены с необычайной щедростью. Александр III назначил Манасеиной за «полезную литературную деятельность» пожизненную пенсию, а Николай II вскоре после своего вступления на престол распорядился выдать ей единовременное пособие в 10.000 рублей" [2].

Этот биограф, не зная, по-видимому, о выдающемся вкладе Манасеиной в русскую и мировую науку, счёл возможным обвинить её во всех грехах – "большой неразборчивости в денежных делах", "немалом корыстолюбии" и пр. - как будто в царской России XIX века женщина, даже дворянка, могла заниматься научной, общественной и литературной деятельностью, путешествовать и вообще вести независимый образ жизни иначе, чем находясь под высочайшим покровительством! И не символично ли, что все эти обвинения прозвучали в один из самых страшных периодов нашей истории, сразу после "сессии ВАСХНИЛ" и "Павловской сессии"?

Забавно, что другие её биографы того же периода [3], наоборот, превозносили до небес "исследование Марьи Михайловны Манасеиной", которое "показало творческую силу материалистического подхода к решению биохимических вопросов, несомненно утвердило

материалистическое направление в изучении ферментов" и т.д. "Эта дискуссия (между Пастером и Либихом, КВ), внешне чисто научная, а по существу принципиальная, философская, была радикально решена в пользу материализма исследованиями русской женщины-ученой...". При этом авторы "скромно умалчивают" о том, что все эти факты были добыты М.М.Манасеиной отнюдь не в России, а в лаборатории Ю.Визнера в Вене!

#### Вклад М.М.Манасеиной в науку о сне

Вернёмся к её деятельности в области психофизиологии. И.Тарханов, между прочим, чрезвычайно интересовался проблемой сна, его перу принадлежат труды: "К физиологии нормального сна у животных" и "Спит ли спинной мозг?"; вероятно, под его влиянием сотрудница и ученица М.М.Манасеина провела первые в истории науки опыты по депривации (лишению) сна. Результаты этого исследования были доложены М.М.Манасеиной на I Международном конгрессе по медицине в Риме в 1894 г. и в том же году опубликованы в журнале *Archive italienne de biologie* на французском языке [21]. Эксперименты были выполнены на 10 щенках 2-4 месячного возраста, которых поддерживали в состоянии постоянного бодрствования, лаская их и заставляя непрерывно двигаться. Оказалось, что все животные при этом неизменно погибали в течение 5 суток, причем, чем моложе щенки, тем быстрее наступала смерть. В ходе депривации температура тела собак постепенно падала, и к концу депривации она была на 4-6<sup>0</sup> ниже, чем в норме. Двигательная активность щенков по мере депривации замедлялась и ослабевала, индекс эритроцитов падал. Снижение веса, однако, было не очень значительным (на 5-13%). Визуальное обследование органов (без микроскопа) выявило многочисленные кровоизлияния в мозговой ткани, разрушения мозговых сосудов (с включением, вероятно, периваскулярных инфильтратов), а также «дегенерацию жировой ткани» в некоторых мозговых «ганглиях». Анализируя свои результаты, Манасеина пришла к выводу, что основные эффекты продолжительной депривации сна возникают в мозгу, и отличны от тех, которые возникают у собак, погибших от голода в течение 20-25 суток. Таким образом, заключила Манасеина, сон для организма важнее пищи. Она отвергла «странную точку зрения на сон, как на бесполезное, глупое и даже вредное времяпрепровождение» [21].

Манасеина также выполнила интересное психологическое исследование сновидений. В течение 5 лет она собирала записи снов у 37 различных людей и пришла к следующим выводам: люди образованные и ведущие активную мозговую жизнь видят больше снов, чем люди малообразованные и отсталые; сны образованных людей более логичны, сложны и разнообразны; у журналистов, химиков, учителей и других работников «умственного труда» бывает лишь от 3 до 10 ночей без сновидений в месяц, а у рабочих – от 8 до 25; сны становятся более редкими

с возрастом [32]. С современной точки зрения эти наблюдения отражают в большей степени особенности вербальных отчетов о сновидениях: естественно, что более образованные люди дают более богатые и развернутые вербальные отчеты о своих снах!

В 1889 г. М.Манасейна опубликовала большую книгу под названием: "Сон как треть жизни человека, или физиология, патология, гигиена и психология сна" (2-е изд. - 1892 г.) [9]. Эта книга явилась настоящей энциклопедией, где впервые в популярном изложении приводились все знания того времени по проблеме сна. Переработанное и значительно дополненное ее издание вышло позже на английском языке [22]. Были добавлены важные результаты, полученные Манасейной в опытах с лишенными сна щенками (см. выше), экспериментально вызванные эпизоды спутанного сознания, вызванные пробуждением из явно «глубокого» сна ее испытуемых (см.: [17]), вышеописанное исследование сновидений и т.п. Книга имела огромный успех, была переведена также на шведский язык и распространялась по всей Европе. По мнению Манасейной, "ученые, признающие сон за остановку или диастолу мозговой деятельности, ошибаются, так как во время сна мозг вовсе не спит, не бездействует весь целиком, а засыпанию поддаются только те части его, которые составляют анатомическую основу, анатомический субстрат сознания" ([9], с.43). "Сон есть время отдохновения нашего сознания", - писала она (там же, с. 36). Здесь Марья Михайловна как бы вступала в скрытую полемику со своим учителем И.Р.Тархановым, который как раз писал о сне, как о «диастоле мозговой активности», хотя и понимал, что какие-то функции мозга, связанные с регуляцией сердечной деятельности, дыхания и других вегетативных функций, сохраняются и во сне. Эта книга о сне – наиболее известное из всех произведений Манасейной, ряд одобрительных рецензий на нее появился в отечественной и зарубежной прессе (см.: [26, 31]).

Работы Манасейной оказали значительное влияние на исследования сна. В 1898 г. три итальянских исследователя, Л.Дадди и Дж.Тароцци из Пизы и К.Агостини из Перуджи, вдохновленные работами Манасейной, провели более тщательное изучение депривации сна у собак. Они также пришли к заключению, что длительная непрерывная бессонница оказывает влияние на гистологию мозга. Эти исследователи в целом подтвердили данные Манасейной о связи сна с мозговой активностью и ее вывод о том, что функция сна – хоть она и остается неизвестной – является витальной [15]. В 1896 г. два американских психолога – Дж.Патрик и Дж.Гилберт – явно под влиянием пионерской работы Манасейной, выполнили первое исследование по депривации сна у человека. Их работа была процитирована и детально изложена в английском издании книги Манасейной 1897 года [25], а Патрик, в свою очередь, опубликовал положительную рецензию на книгу Манасейной в журнале Science [31].

Интересно, что сама Манасейна не предполагала образования каких-то специфических веществ под воздействием процедуры лишения сна; она считала, что причиной гибели подопытных животных в ее опытах было нарастающее утомление. Похоже, однако, что первые попытки обнаружить накопление подобных веществ ("гипнотоксинов") в организме лишенных сна животных-доноров и их перенос нормальным животным-реципиентам были выполнены в начале нашего столетия независимо друг от друга японским ученым Куниоми Ишимори и французским Анри Пьероном - именно под воздействием работ Манасейной: оба исследователя ссылались на ее книгу, и оба использовали в своих опытах собак и способы лишения сна, разработанные Манасейной [7, 29].

Таким образом, главный вклад Манасейной в психофизиологию связан с изучением сна; большая часть ссылок на ее работы, включая те, что содержатся в сравнительно недавних исследованиях тотальной депривации сна у человека и животных [11, 12, 16, 24, 25, 33-36], относятся к ее публикациям по сну [9, 21, 22]. В сущности, она явилась основателем экспериментальной сомнологии, и здесь приоритет русской науки является несомненным.

### Заключение

Вообще, идея о трех формах существования души - бодрствовании, спокойном сне и сне со сновидениями (в современных терминах – бодрствование, медленноволновая и парадоксальная фазы сна) – впервые, видимо, прозвучала в Упанишадах [27] и Ведах [18], древнеиндийских эпосах, созданных, как полагают, более трёх тысяч лет назад. Однако то, что казалось естественным восточным мудрецам, оставалось, из-за изолированного развития цивилизаций в те далёкие времена, неизвестным и чуждым европейской натурфилософии. Со времен Аристотеля, который писал: "Сон же, по-видимому, принадлежит по своей природе к такого рода состояниям, как, например, пограничное между жизнью и не жизнью, и спящий ни не существует вполне, ни существует..." [1], сон рассматривался как некое маргинальное состояние, пограничное между жизнью и смертью, а наличие сновидений – лишь как признак недостаточно глубокого сна. Таких представлений придерживались и З.Фрейд (1856-1939), писавший об охранительной роли сновидений, препятствующих преждевременному пробуждению, и И.П.Павлов (1849-1936), и даже Натаниэль Клейтман (1895-1999) – крупнейший сомнолог первой половины минувшего века, первооткрыватель REM-сна (быстрой, или парадоксальной фазы сна). Поэтому гипотеза Манасейной о том, что мозговой "субстрат бессознательного" сохраняет свою активность во сне, намного опередила своё время; по-видимому, именно Манасейна сделала первый шаг к созданию новой "научной парадигмы", если пользоваться куновской терминологией, о трех состояниях сознания, которая получила своё окончательное завершение

в работах крупнейшего сомнолога второй половины XX века, французского нейрофизиолога и невролога Мишеля Жюве («Я сплю, я вижу сны – следовательно, я существую! Более того, я должен спать и видеть сны, дабы существовать»), см.: [4]).

Имя этой замечательной женщины не должно быть забыто.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Аристотель (350 г. до н.э.). О возникновении животных. Изд-во АН СССР:М.-Л. 1940. С.192.
2. Арсеньев Г.И. В.А.Манассеин (жизнь и деятельность); серия: "Выдающиеся деятели отечественной медицины". Гос. изд. мед. лит.:М. 1951.
3. Винокуров С.И., Чаговец Р.В. // Биохимия. 1950. Т.15. №6. С.558-562.
4. Жюве М. Похититель снов (пер. с франц. В.М.Ковальзона и В.В.Незговоровой). М.: «Время». 2008.
5. Ковальзон В.М. // Нейрохимия. 1999. Т.16. №2. С.157-172.
6. Корен С. Тайна сна (пер. с англ.). "Вече": М. 1997.
7. Лежандр Р., Пьерон А. (Legendre R., Pièron H). // Физиология сна. М.: Изд-во Наркомздрава РСФСР. 1928. С.113-123.
8. Лесков Н.С. // Собрание сочинений в 11 томах. Гослитиздат: М., 1958. Т.11. С.595.
9. Манассеина М.М. Сон как треть жизни человека, или физиология, патология, гигиена и психология сна. М., 1892.
10. Толстой Л.Н. // Собрание сочинений в 22-х томах. Гослитиздат: М., 1984. Т.19-20. С.302-303.
11. Уколова М.А. // Бюлл. Эксп. Биол. Мед. 1959. Т.47. №5. С.43-46.
12. Фельдман Г.Л. // Физиол. ж. СССР. 1962. Т.47. №2. С.169-177.
13. Эристави К.Д., Семенская Е.М. И.Р.Тархнишвили. Тб.: Грузмедгиз, 1953. 260 с.
14. Bassetti C.L., Bischof M., Valko P. // Psychoanalysis and Neuroscience / Ed. M.Mancia. Springer:Milan, 2006. P.351-387.
15. Bentivoglio M., Grassi-Zucconi G. // Sleep. 1997. V.20. No.7. P.570-576.
16. Bliss E.L. // Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. 1967. V.45. P.195-210.
17. Broughton R. // Science. 1968. V.159. No.3819. P.1070-1078.
18. Datta S., MacLean R.R. // Neurosci. Biobehav. Revs. 2007. V.31. P.775–824.
19. de Manacéine M. L'anarchie passive et le comte Leon Tolstoi. F.Alcan:Paris, 1895.
20. de Manacéine M. Le surmenade mentale dans la civilization modern. Effects causes-remèdes. Masson:Paris, 1890.
21. de Manacéine M. // Archives Italiennes de Biologie. 1894. V.21. P.322–325.
22. de Manacéine M. Sleep: its physiology, pathology, hygiene and psychology. Walter Scott: London, 1897.
23. Finger S. // J. Hist. Neurosci. 2002. V.11. No.1. P.80-86.
24. Fuchs T. Brain-behavior adaptations to sleep loss in the nocturnally migrating Swainson's thrush (Catharus ustulatus). A Ph.D.dissertation. College of Bowling Green State University, 2006. P.1-173.
25. Fuchs T., Burgdorf J. // Sci. & Educ. 2008. V.17. P.511-524.
26. Irons D. // Philosophical Reviews. 1898. V.7. No.4. P.445.
27. Jones B.E. // Neuroscience. 1991. V.40. No.3. P.637-656.
28. Kovalzon V.M. // J. Sleep Res. 1994. V.3. No.2. P.128.
29. Kubota K. // Neurosci. Res. 1989. V.6. P.497-518.
30. Lagnado J. // Biochemist. 1992. V.14. No.5. P.21-22.
31. Patrick G.T.V. // Science. 1898. V.7. No.162. P.175-176.
32. Ratcliff A.J.J. A History of Dreams. Small, Maynard & Co. Publ.: Boston, 1923. P.95-96.
33. Rechtschaffen A. et al. // Sleep. 1989. V.12. No.1. P.168-187.
34. Rechtschaffen A. et al. // Science. 1983. V.221. No.4606. P.182-184.
35. Sawyer T.L. The effects of reversing sleep-wake cycles on mood states, sleep, and fatigue on the crew of the USS John C.Stennis. Thesis. Monterey, CA, Naval postgraduate school, 2004.
36. Webb W.B. // Science. 1962. V.138. No.3539. P.475-476.
37. Woodworth R.S. // Science. 1900. V.12. No.303. P.605-606.

## ЛЕКЦИИ И СТАТЬИ

## LECTURES AND PAPERS

---

### СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА

*Калинкин А.Л.  
Центр нарушений сна КБ №83  
Федерального медико-биологического агентства, Москва  
Лаборатория сна Центральной клинической больницы  
Медицинского центра УДП РФ, Москва, Россия*

### OBSTRUCTIVE SLEEP APNOE/HYPOPNOE SYNDROME

*Kalinkin A.L.  
Sleep disorders center, Clinical hospital No.83,  
Federal Medical/Biological Agency, Moscow, Russia  
Sleep lab, Central clinical hospital of the Administration  
of the President of the Russian Federation*

Феномен апноэ во сне упоминался на протяжении тысячелетий, начиная с работ Гиппократов, заканчивая красочным описанием «жирного парня» Джо Чарльзом Диккенсом в «Посмертных записках Пиквикского клуба». Однако первое детальное описание этого феномена в медицинской литературе появилось только в 1965 году, когда при проведении дневной и ночной записи ЭЭГ и дыхания у больных с синдромом Пиквика были отмечены эпизоды апноэ во время сна [1,2].

В последующем, выделение синдрома обструктивного апноэ сна (СОАГС) в самостоятельную единицу происходило именно из этого, хорошо известного в настоящее время, синдрома - синдрома Пиквика [3].

Какие же критерии позволяют говорить о наличии патологических эпизодов апноэ и синдроме апноэ во сне?

Апноэ во время сна определяют как прекращение движения воздушного потока через носовую и ротовую полости в течение 10 и более секунд [4]. Физиологические апноэ, которые могут возникать и у здоровых людей, обычно не превышают этой величины и, в основном, наблюдаются в периоды засыпания и/или пробуждения, а также в REM фазу сна. Несмотря на то, что продолжительность эпизода апноэ в 10 с была выбрана достаточно условно, в настоящее время нет никаких убедительных данных, которые бы позволили пересмотреть эту величину.

В зависимости от механизма возникновения различают два вида апноэ: обструктивное (**рис.1**) и центральное (**рис.2**). Описываемое ранее т.н. смешанное апноэ в последнее время теряет свою значимость, т.к. в основе

данного вида дыхательного нарушения лежит обструкция верхних дыхательных путей. Поэтому, данный вид классифицируется как апноэ обструктивного генеза. В настоящее время известно, что около 90% всей патологии во время сна представлено различными видами нарушений дыхания, среди которых подавляющее большинство составляют нарушения дыхания, возникающие в результате обструкции *верхних* дыхательных путей (ВДП).

Пройодимость ВДП зависит от взаимодействия нескольких факторов, а именно: анатомической структуры ВДП, уровня давления в фарингеальной полости, активации мышц-дилататоров ВДП, стадий сна и др.

У здоровых людей верхние дыхательные пути остаются открытыми во время сна, у больных с СОАГС происходит периодическое закрытие ВДП. Преимущественное возникновение обструкции ВДП в REM фазу сна может быть отчасти связано с тем, что по сравнению с NREM фазой активность подбородочно-язычной мышцы и межреберных мышц в конце эпизода апноэ достоверно ниже. В нескольких работах было также показано, что челюстно-подъязычный нерв, который является ветвью третьего порядка тройничного нерва, может играть ключевую роль в механизме апноэ во сне. В норме активность этого нерва противодействует коллапсу ВДП во время вдоха. Любое снижение активности этого нерва может содействовать возникновению эпизодов апноэ.

В последнее время в клиническую практику также широко вошло понятие *гипопноэ* (рис.3), которое впервые было описано Block et al. как эпизоды поверхностного дыхания, сопровождаемые десатурацией [5]. Однако однозначности в интерпретации данного термина на протяжении многих лет не существовало. Международная классификация нарушений сна (ICSD) в издании 1990 г. классифицировала гипопноэ как уменьшение дыхательного потока на 50%, ассоциированное с уменьшением сатурации без уточнения ее процентного снижения.

Несколько другое определение гипопноэ используется в хорошо известном мультицентровом исследовании SHHS (Sleep Heart Health Study) инициированном в 1995 г. Гипопноэ – уменьшение воздушного потока или торакоабдоминальных движений  $\geq 30\%$  по сравнению с базальным уровнем на протяжении  $\geq 10$ с, сопровождающееся снижением насыщения гемоглобина крови кислородом (десатурацией)  $\geq 4\%$ .

В последнее время для более точного учета эпизодов дыхательных нарушений во время сна, в англоязычной литературе используют «respiratory effort-related arousal» или RERA, что можно перевести как «ЭЭГ-активация [6] в результате респираторного усилия» (ЭРУ). Таким образом, под ЭРУ подразумевают эпизод дыхательного нарушения, сопровождаемый ЭЭГ-активацией или микропробуждением головного мозга, чаще всего, являющийся результатом повышенного сопротивления верхних дыхательных

путей. При этом изменения на каналах, регистрирующих дыхание (ороназальный воздушный поток, торакоабдоминальные движения), не должны подпадать под критерии апноэ или гипопноэ [7]. «Золотым стандартом» определения ЭРУ является измерение внутригрудного давления с помощью специального баллончика, размещаемого в пищеводе. Критерием эпизода ЭРУ служит прогрессивное снижение внутригрудного давления, сменяющееся внезапным его изменением к меньшим значениям и возникновением ЭЭГ-активации. Продолжительность эпизода ЭРУ должна быть такая же, как и в случае апноэ и гипопноэ, т.е. 10с и более. В клинической практике эпизод ЭРУ определяется во время полного полисомнографического исследования, т.е. при наличии ЭЭГ. Значительно проще это осуществить, если для оценки ороназального воздушного потока используется не термодатчик, а канюля, позволяющая оценивать давление воздушного потока. В этом случае даже при проведении кардиореспираторного мониторинга можно с высокой степенью достоверности определять такие эпизоды (рис.4).

Критерии оценки ЭЭГ-активации неоднозначны. В настоящее время наиболее часто используют рекомендации, разработанные Американской ассоциацией нарушений сна (ASDA) еще в 1992 г [8]. Описание ЭЭГ-активаций не входит в задачи данной публикации.

Каким же образом происходит оценка дыхательных нарушений во время сна в настоящее время?

В рекомендациях Американской Академии медицины сна [9] предлагается не различать эпизоды обструктивного апноэ и гипопноэ в рутинной клинической практике, т.к. в основе их лежат одни и те же патофизиологические механизмы. Таким образом, для определения эпизода обструктивного апноэ/гипопноэ необходимо наличие следующих критериев:

1. Очевидное уменьшение (>50%), от исходного уровня, амплитуды сигнала, используемого для оценки дыхания во время сна. Под исходным уровнем подразумевается средняя амплитуда стабильных дыхательных движений и стабильная оксигенация в течение 2-х минут, предшествующих началу интерпретируемого эпизода (для лиц, имеющих стабильное дыхание во время сна), или средняя амплитуда трех максимальных по амплитуде дыхательных движений в течение 2-х минут, предшествующих началу интерпретируемого эпизода (для лиц, не имеющих стабильного дыхания во время сна).

2. Очевидное уменьшение амплитуды сигнала, используемого для оценки дыхания во время сна, не подпадающее под критерии, описанные в 1-ом пункте, но сопровождаемое либо десатурацией >3%, либо ЭЭГ-активацией (микроробуждением).

3. Эпизод должен быть продолжительностью 10 с или более.

Для определения эпизода обструктивного апноэ/гипопноэ необходимо наличие критерия 1 или 2, в сочетании с критерием 3.

Понятие «синдром обструктивного апноэ сна» было введено Guilleminault [10]. Ключевыми компонентами данного синдрома были отмечены: дневная сонливость и эпизоды обструктивного апноэ сна, выявленные в результате полисомнографического исследования.

В 1988г. было предложено использовать также «синдром гипопноэ сна», т.к. были описаны случаи, когда во время сна отмечались преимущественно эпизоды гипопноэ с минимальным количеством или полным отсутствием эпизодов апноэ, но с наличием клинической симптоматики СОАС. Таким образом, в настоящее время вместо употребляемого ранее «синдром обструктивного апноэ сна» используют «синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна». В этом случае название синдрома более точно отражает его патофизиологическую сущность.

В настоящее время стандартом для оценки степени тяжести дыхательных нарушений во время сна является т.н. индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), который предусматривает количественную оценку эпизодов апноэ и гипопноэ за один час сна. О синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) говорят в том случае, когда ИАГ  $\geq 5$ .

В соответствии с Международной классификацией нарушений сна проявления синдрома апноэ во сне обструктивного генеза или СОАС (классификационный код 780.53-0) встречаются, по меньшей мере, у 1-2% всей популяции [11]. По данным Висконсинской рабочей группы, результаты работы которой чаще всего фигурируют в различных докладах и статьях, в возрастной группе от 30 до 60 лет 4% мужчин и 2% женщин имеют ИАГ $\geq 5$  в сочетании с клинической симптоматикой СОАГС. Однако если за основу синдрома взять только значение ИАГ, то распространенность его значительно увеличится и составит у мужчин 24%, а у женщин 9% [12]. Хотя очевидно, что распространенность СОАГС очень высока, значительно меньше известно о клинической значимости данного синдрома. В настоящее время интерес к изучению данного синдрома возрастает буквально в геометрической прогрессии, т.к. становится очевидным, что без учета процессов, происходящих во время сна, невозможно себе представить полноценную картину развития того или иного хронического патологического процесса, что в особенности касается сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время диагностические критерии СОАГС, представленные Американской Академией медицины сна, следующие:

А. Выраженная дневная сонливость, которую нельзя объяснить другими причинами;

В. Два или более из указанных ниже симптомов, которые нельзя объяснить другими причинами:

- удушье или затрудненное дыхание во время сна
- периодически повторяющиеся эпизоды пробуждения

- «неосвежающий» сон
- хроническая усталость
- снижение концентрации внимания;

С. Во время полисомнографического мониторинга выявляется пять или более эпизодов нарушения дыхания обструктивного характера в течение одного часа сна. Эти эпизоды могут включать любую комбинацию эпизодов апноэ, гипопноэ или ЭРУ.

Для постановки диагноза СОАГС необходимо наличие критерия А или В, в сочетании с критерием С.

Несмотря на то, что в некоторых случаях диагноз «синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна» можно поставить на основании клинических симптомов, для подтверждения диагноза необходимо провести полисомнографическое исследование [13]. Данное исследование предусматривает объективную оценку не только структуры сна, но и точное количественное и качественное определение дыхательных нарушений во время сна. Целью проведения полисомнографического исследования у больных СОАГС является не только подтверждение диагноза, но и определение дальнейшей терапевтической тактики.

Если клиническая симптоматика СОАГС очевидна, то для подтверждения диагноза достаточно провести кардиореспираторный мониторинг, который должен включать как минимум четыре параметра: ороназальный дыхательный поток, торакоабдоминальные дыхательные усилия, SpO<sub>2</sub> и ЭКГ или ЧСС. Для проведения кардиореспираторного мониторинга используются специальные диагностические системы.

Современные системы для кардиореспираторного мониторинга представляют собой очень компактные устройства, примерно размером с ладонь. Поэтому использовать их во время сна очень удобно и не обременительно для пациента. Исследование можно легко осуществить в амбулаторных условиях. Стоимость такого исследования по сравнению со стоимостью полного полисомнографического исследования существенно меньше. После проведения ночного исследования данные считываются на компьютер, где и происходит их обработка с помощью специализированных программ. Алгоритмы, используемые в этих программах, достаточно точно определяют эпизоды десатураций, дыхательные нарушения, классифицируя их соответствующим образом, эпизоды храпа. Однако ни один из них не позволяет проводить анализ данных в автоматическом режиме. После программной обработки данных необходим их тщательный анализ в «ручном» режиме.

Анализ дыхательных нарушений во время сна включает в себя выделение эпизодов апноэ и гипопноэ, оценку их длительности, определение вида апноэ – обструктивное или центральное, определение базального уровня сатурации (SpO<sub>2</sub>), продолжительности и глубины десатураций, надир сатурации (минимальное значение сатурации), определения значения ИАГ.

Также проводят оценку количества эпизодов храпа. Анализ дыхательных нарушений проводят с учетом положения тела больного во время сна.

Оценка ороназального дыхательного потока до последнего времени осуществлялась преимущественно с помощью термодатчиков. В основе их работы лежит измерение разницы температуры вдыхаемого и выдыхаемого воздуха. Однако, как показала практика, далеко не все эпизоды дыхательных нарушений могут быть идентифицированы посредством такого принципа измерения. Наиболее точной в настоящее время считается оценка ороназального воздушного потока с помощью специальных канюль. Принцип их работы построен на измерении давления воздушного потока. Оценка дыхательных нарушений во время сна с помощью канюль при кардиореспираторном мониторинге достаточно точно отражает индекс дыхательных нарушений, который сопоставим со значениями ИАГ, получаемого в результате полисомнографического исследования. Использование же канюль при полисомнографическом исследовании позволяет с высокой степенью достоверности оценивать эпизоды дыхательных нарушений обструктивного характера, в особенности, это касается ЭРУ. Недостатком кардиореспираторного мониторинга является то обстоятельство, что в случае, если у пациента с клинической симптоматикой СОАГС ИАГ оказывается  $< 5$ , т.е. соответствует норме, рекомендуется проведение повторного мониторинга, но уже полного полисомнографического исследования.

Для определения степени тяжести СОАГС необходимо оценить значение ИАГ. Согласно рекомендациям специальной комиссии Американской Академии медицины сна, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна подразделяют на три степени тяжести, в зависимости от значения ИАГ. ИАГ  $< 5$  составляет норму;  $5 \leq \text{ИАГ} \leq 15$  – легкая степень,  $15 < \text{ИАГ} \leq 30$  – средняя, ИАГ  $> 30$  – тяжелая степень.

Заключение по результатам кардиореспираторного мониторинга может быть представлено, например, следующим образом:

*Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна тяжелой степени. ИАГ - 54,2/час. Зарегистрировано 246 обструктивных апноэ, 197 гипопноэ, 7 центральных апноэ.*

*Средний уровень сатурации ( $SpO_2$ ) – 92,4%. Индекс десатураций – 48,7. Надир сатурации – 64%.*

*Максимальная продолжительность обструктивного апноэ – 68с. Максимальная продолжительность гипопноэ – 84с. Общая продолжительность времени храпа - 150,4 мин. Кол-во эпизодов храпа - 544. Нарушения дыхания наблюдались как в положении на спине (ИАГ – 67,2/час), так и на боку (ИАГ – 47,1).*

Таким образом, диагностика синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна, учитывая его значительную распространенность и клиническую значимость, представляется актуальной задачей современной медицины.

Надеемся, что знания об одном из наиболее значимых нарушениях сна получат широкое распространение не только в узком кругу специалистов, но и станут достоянием врачей общей практики.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Gastaut H., Tassinari C.A., Duron B. Etude polygraphique des manifestations épidodiques (hypniques et respiratoires) diurnes et nocturnes du syndrome de Pickwick // *Rev Neurol.* 1965. V. 112. P.568-579.
2. Gastaut H., Tassinari C.A., Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome // *Brain Res.* 1966. V.1. P.167-86
3. Burwell C., Robin E., Whaley R., Bickelmann A. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation - a pickwickian syndrome // *Am J Med.* 1956. V.21. P.811-818.
4. Guilleminault C., Van Den Hoed J., Mitler M.M. In: Sleep apnea syndrome, ed by Guilleminault C., Dement W.C., Alain R. Liss., New York, 1978, P. 1.
5. Block A.J., Boysen P.G., Wynne J.W., Hunt L.A. Sleep apnea, hypopnea, and oxygen desaturation in normal subjects // *N Engl J Med.* 1979. V. 300. P.513-517.
6. Белов А.М. Анализ процесса сна при полисомнографии. М.: Изд-во ТГТПС, 2000. 81с.
7. Loube DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1999;115:863-66.
8. Bonnet M, et al. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association // *SLEEP.* 1992. V. 15. P.173-184.
9. Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research // *SLEEP.* 1999. V. 22. P.667-689.
10. Guilleminault C, Tilkian A, Dement W.C. The sleep apnea syndromes // *Annu Rev Med.* 1976. V.27. P.465-484.
11. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 1990
12. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
13. Калинин А.Л. Полисомнографическое исследование // *Функциональная диагностика.* 2004. № 2. С. 61-65.

# РИСУНКИ

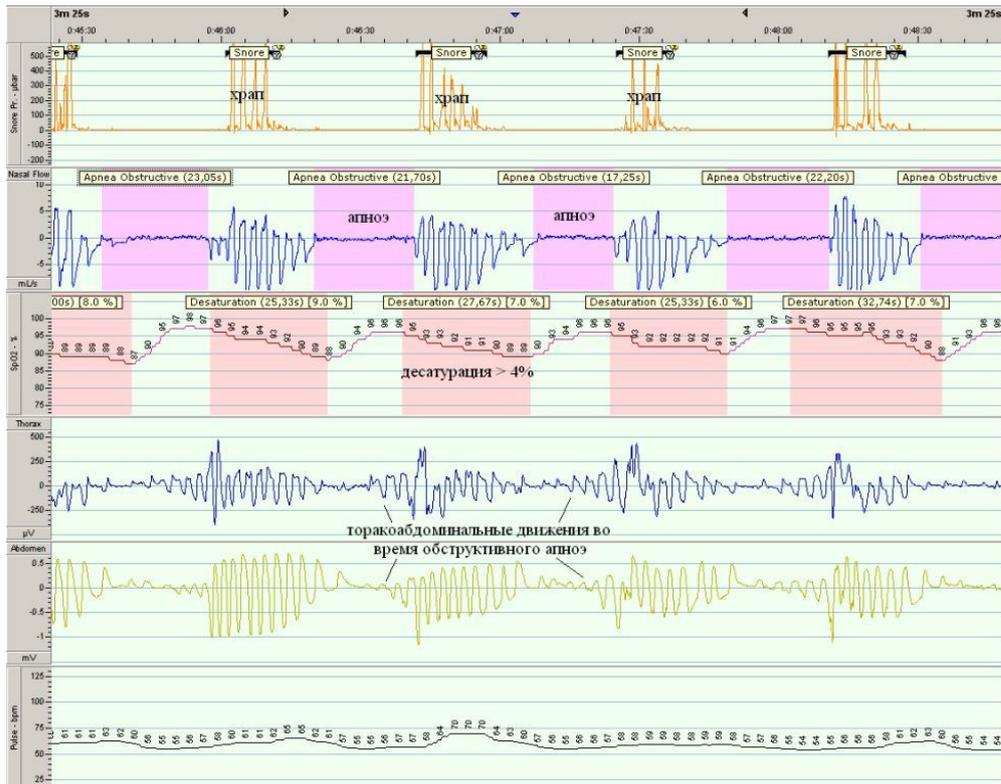


Рисунок 1.

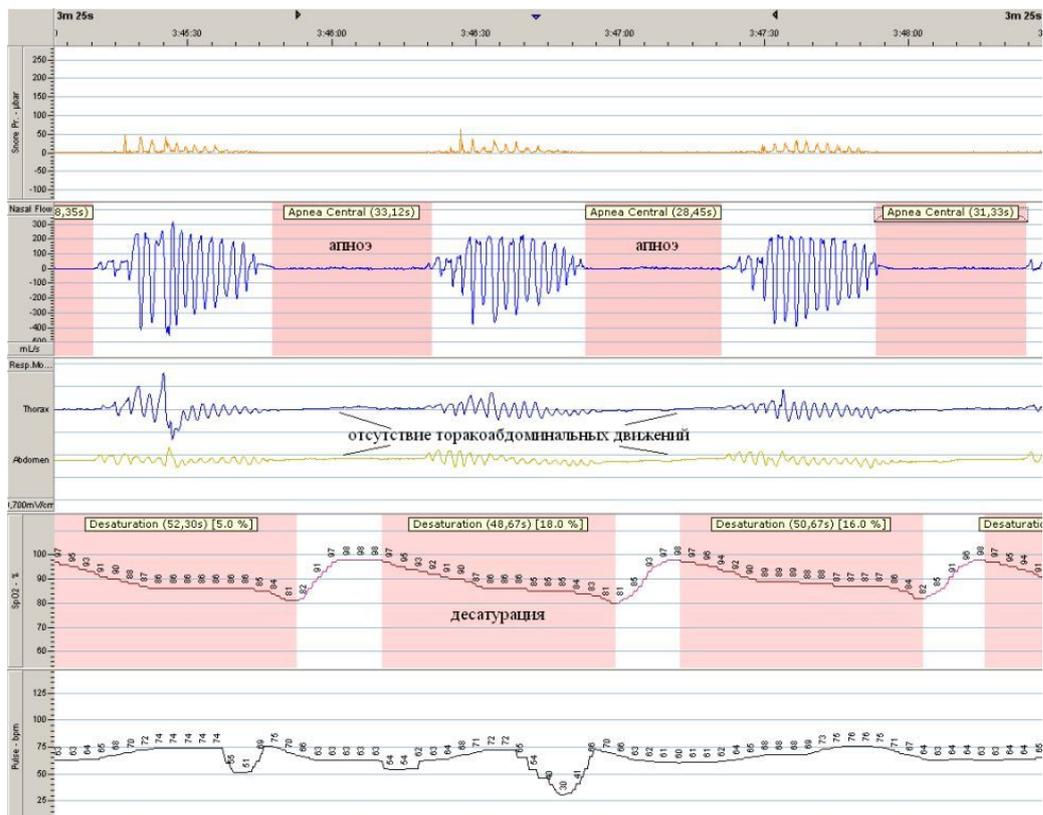


Рисунок 2.

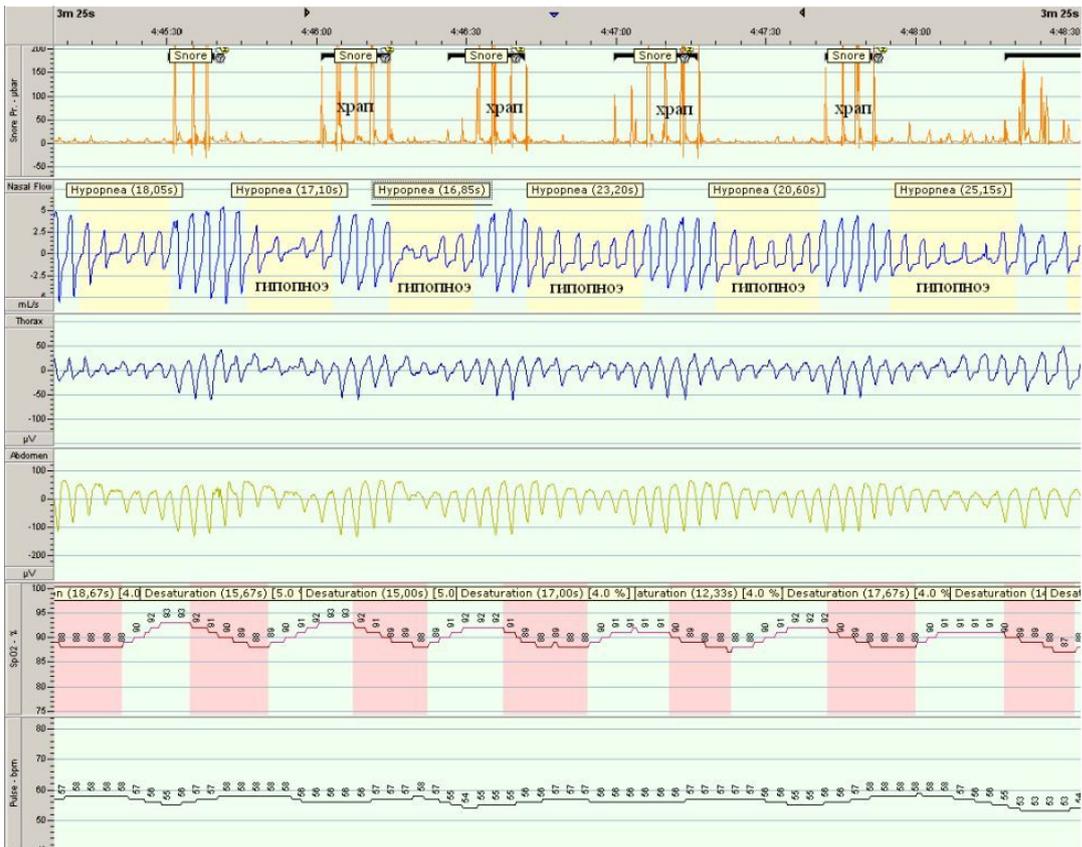


Рисунок 3.

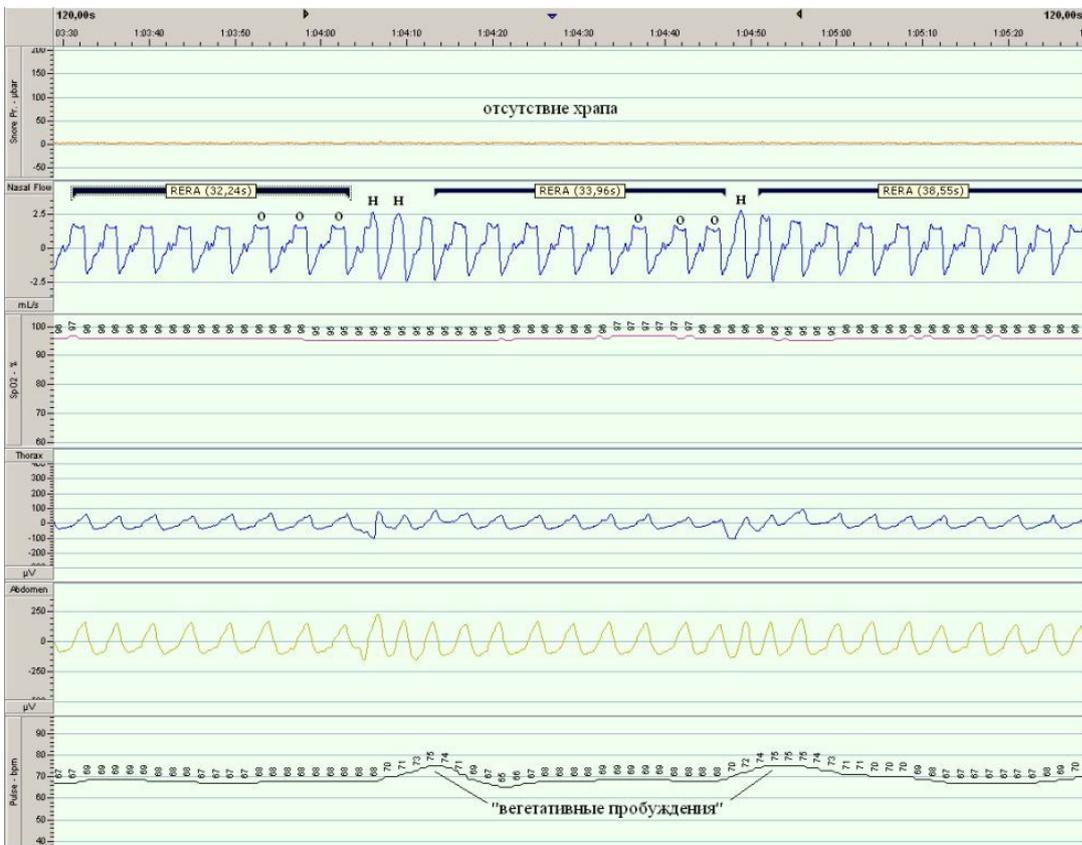


Рисунок 4.

# ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СНА И ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ БАЗАЛЬНАЯ ОБЛАСТЬ ПЕРЕДНЕГО МОЗГА: ОТ АДЕНОЗИНА К ОКСИДУ АЗОТА И ИНДУЦИРУЕМОЙ NO-СИНТАЗЕ

*Калинчук А.В.  
Гарвардский Университет,  
Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, США  
e-mail: [anna\\_kalinchuk@hms.harvard.edu](mailto:anna_kalinchuk@hms.harvard.edu)*

## HOMEOSTATIC CONTROL OF SLEEP AND CHOLINERGIC BASAL FOREBRAIN: FROM ADENOSINE TO NITRIC OXIDE AND INDUCIBLE NITRIC OXIDE SYNTHASE

*Kalinchuk A.V.  
Harvard University, Harvard Medical  
School-Boston VA Healthcare System, Boston, MA, USA*

Механизмы, лежащие в основе гуморальной регуляции гомеостаза сна – одна из актуальных проблем современной нейрофизиологии. Более 10 лет наша лаборатория занимается изучением сомногенных функций тормозного нейромодулятора аденозина. Аденозин образуется при распаде АТФ вследствие длительной нейрональной активации и оказывает ингибирующее влияние на нейрональную активность через А1-рецептор. Обширные исследования показали, что аденозин оказывает основное влияние на гомеостаз сна через холинергический базальный передний мозг (basal forebrain) – область, в которой сосредоточены клетки с максимальной активностью во время бодрствования, участвующие в поддержании кортикальной активации. Во время периодов пролонгированного бодрствования, или депривации сна, аденозин аккумулируется в базальном переднем мозге и за счет своего ингибирующего влияния способствует усилению и интенсификации сна после депривации. Наши недавние исследования показали, что одной из важнейших молекул, вовлеченных в контроль аккумуляции аденозина и гомеостаза сна, является оксид азота (NO), образующийся посредством активности фермента индуцибельной NO-синтазы (iNOS).

**1. Adenosine, cholinergic basal forebrain, and homeostatic sleep control.** The two-process model of sleep regulation accurately describes how sleep need builds up during wakefulness [8]; however, the molecular and cellular mechanisms underlying sleep homeostasis are not well understood. The neuromodulator **adenosine (AD)**, which generally elicits inhibitory effect on neuronal activity via activation of A1 receptor (A1R) [12; 14] was postulated as one of the powerful sleep-promoting factors [36]. Increased AD release is attributed to the decreased

energy charge and decreased ATP/ADP ratio which accompany neuronal activation [12]. Describing the role of AD in homeostatic sleep control, Benington and Heller [6] proposed that neuronal activity-dependent AD release during waking leads to the reduction of neuronal responsiveness and produces EEG manifestation of increased sleep need. Pharmacological, electrophysiological and molecular data obtained in several laboratories were combined into a hypothesis that AD released during SD might affect sleep by inhibition of wake-active neurons located in the specific brain region – the **cholinergic basal forebrain (BF)** including horizontal limb of diagonal band, substantia innominata and magnocellular preoptic area (HDB/SI/MCPO) [32] (**Fig.1A**). According to *in vivo* data, AD site-specifically accumulates during SD in the BF [33, 34, 19, 20] (**Fig.1B**) and to a lesser extent in the cortex but not in other sleep-wake related areas [34]. AD infusion or blocking of AD re-uptake in the BF increases slow EEG activity and sleep [33, 5], while infusion of A1R antagonist or A1R antisense RNA increases waking [40, 5]. In addition, experimentally induced energy depletion, accompanied by AD release, is able to promote sleep when it is localized in BF but not in neighboring areas [19].

**2. Role of BF cholinergic cells in AD-mediated sleep control.** The BF is comprised of three different neuronal populations including cells utilizing **acetylcholine (ACh)**, GABA and presumably glutamate [16]. Both cholinergic and non-cholinergic cells project to cortex [16], but cholinergic cells, which serve as a part of extra-thalamic relay from the brainstem activating system and provide the major ACh input into the cortex, are considered to be the main BF component in the control of cortical activation and behavioral arousal [18, 38]. It has been shown that majority of BF cells increase firing rate during cortical activation and waking, while minority increase firing rates during slow wave activity and NREM sleep [1, 39]. Recent studies using juxtacellular labeling technique revealed that wake-active population includes both cholinergic and non-cholinergic cells, while NREM sleep-active group comprises only non-cholinergic neurons [26]. AD inhibits activity of the BF wake-active cells *in vivo* [41] and both BF cholinergic and non-cholinergic neurons *in vitro* [3] confirming that AD might promote initial sleepiness after SD by inhibition of both cholinergic and non-cholinergic wake-active BF cells. On the other hand, it has been found that AD, via A1R, activates certain intracellular signaling pathways specifically in the BF cholinergic cells thus suggesting specific role of these neurons in the mediation of long-term effects of SD [4, 35]. Studies where BF cholinergic cells were destroyed using ICV or local administration of immunotoxin 192 IgG-saporin showed attenuated SD-induced AD accumulation in the BF [7, 22] (**Fig.2**) and decreased recovery sleep [22, 24]. Together these data suggest that BF cholinergic cells can be either the source of AD production or may serve as the key component in the chain of events leading to AD release from other cells during SD. On the other hand, the role of non-cholinergic BF neurons in AD-mediated homeostatic sleep control can not be ruled

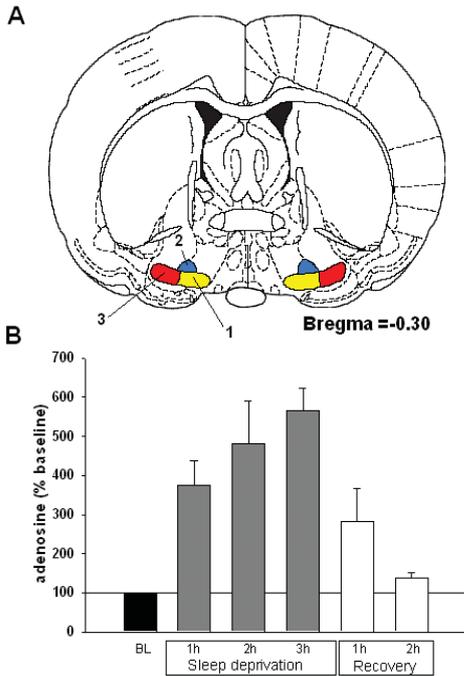
out. Furthermore, recent data indicate that non-neuronal cells, astrocytes, can play a role in AD release during SD [17].

**3. Role of nitric oxide in AD release and homeostatic sleep control.** Involvement of intracellular signaling molecule **nitric oxide (NO)** in the regulation of sleep-wake cycle is well documented [10, 15, 23], however cellular and molecular mechanisms of its actions are poorly explained. Number of *in vitro* studies have shown that NO stimulates AD release from neurons [13, 37]. We hypothesized that NO might affect sleep by modulating AD release in BF *in vivo*. We showed that similar to AD increase, the level of NO, as detected by the level of its metabolites, nitrate and nitrite ( $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ), increases in the BF during 3h SD (**Fig.3**) and that increase in NO level using NO donor increases AD level and sleep, while inhibition of NO synthesis during SD or infusion of NO scavenger blocks release of AD and recovery sleep [19]. The infusion of AD antagonist caffeine blocked NO-stimulated increase in sleep, thus showing that AD release might mediate effects of NO on sleep [20]. NO-stimulated release of AD might involve multiple mechanisms such as inhibition of AD-kinase, enzyme which converts AD to AMP [37], inhibition of glycolysis and mitochondrial electron-transport chain with subsequent decrease in ATP/ADP ratio [9], degradation of extracellular ATP which is co-released with other neurotransmitters [42].

**4. Role of inducible NO synthase in NO and AD release during SD and in sleep regulation.** NO-synthesizing enzyme, **nitric oxide synthase (NOS)**, exists at three different isoforms [2, 29]. Neuronal NOS (nNOS, NOS1), the primary form of NOS in the brain, and endothelial NOS (eNOS, NOS3) are constitutively expressed and produce small amounts of NO, while the third isoform, high-output **inducible NOS (iNOS, NOS2)**, is regulated mainly at the transcriptional level. We found recently that increase in NO level in the BF during SD is mostly mediated by iNOS but not nNOS [20]: the level of iNOS protein was increased in BF after 3hSD (**Fig.4**), inhibition of iNOS activity in the BF during SD blocked increase in NO, AD and recovery NREM sleep while inhibition of nNOS activity did not affect AD level and NREM sleep. This finding was surprising because iNOS is normally absent in the brain, and, as it has been shown previously, induced only at pathological conditions including immunological challenge such as exposure to pro-inflammatory cytokines or bacterial lipopolysaccharide (LPS) [28], ischemia [25], chronic stress [30]. iNOS expression in sleep-wake related brain regions can be a common step in the induction of sleepiness after systemic administration of number of pathological immunoactive agents including tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  and LPS [11, 27, 31].

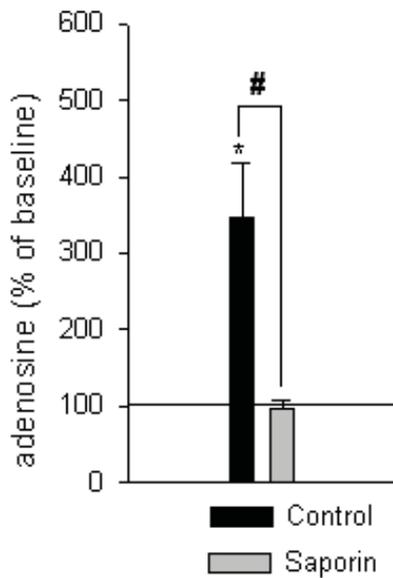
**Conclusion.** Thus, several lines of evidence indicate that iNOS, NO and AD are the part of molecular cascade which is activated by SD in the BF, and plays an important role in homeostatic sleep control.

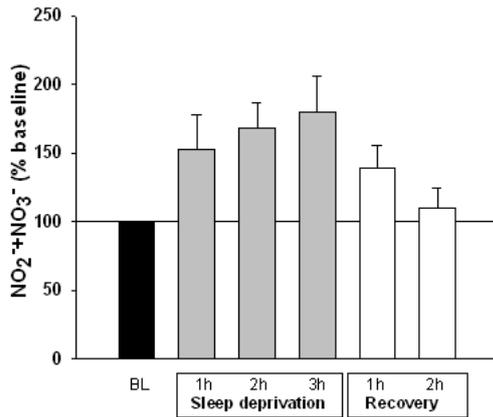
## PICTURES



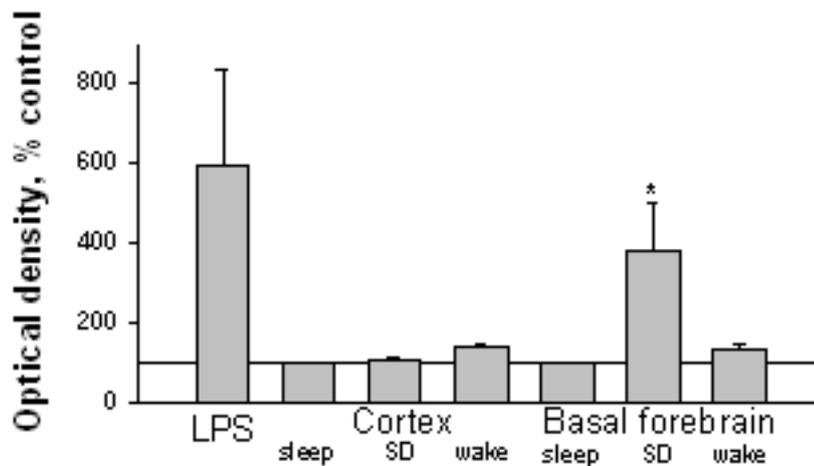
**Figure 1.** SD triggers AD release in cholinergic BF. A) Location of cholinergic BF nuclei in the rat brain. 1 – horizontal limb of diagonal band (HDB), 2- substantia innominata (SI), 3 – magnocellular preoptic area (MCPO). B) AD level in the BF gradually increases in the course of 3h SD (grey bars) and slowly decreases during recovery sleep (white bars). Comparison was performed with pre-deprivation baseline value (BL, =100%) (black bar) (Modified from Kalinchuk et al., 2006a).

**Figure 2.** Lesion of cholinergic neurons in the BF using immunotoxin 192 IgG-saporin prevents AD release during SD. Average changes in AD level during SD as compared to pre-deprivation baseline (=100%) before (control, black bar) and after saporin lesion (saporin, grey bar) (Modified from Kalinchuk et al., 2008).





**Figure 3.** SD triggers NO release in the BF. Similar to AD pattern, the level of NO<sub>2</sub> / NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, gradually increases in the course of 3h SD (grey bars) and decreases during recovery sleep (white bars). Comparison was performed with pre-deprivation baseline value (BL, =100%) (black bar) (Modified from Kalinchuk et al., 2006a).



**Figure 4.** SD induces induction of iNOS in the BF. The level of iNOS protein was increased after 3h SD in the BF but not in cortex as compared to spontaneous sleep (=100%) and wake periods. LPS-treated brain tissue was used as a positive control (Modified from Kalinchuk et al., 2006b).

## REFERENCES

1. Alam MN, Szymusiak R, Gong H, King J, McGinty D. // J Physiol. 1999. №521:679-90.
2. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. // Biochem J. 2001. №357:539 -615.
3. Arrigoni E, Chamberlin NL, Saper CB, McCarley RW. // Neurosci. 2006. №140:403-13.
4. Basheer R, et al // J Neurosci. 2002. №22:7680-6.
5. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. // Prog Neurobiol. 2004. №73:379-96.
6. Benington JH, Heller HC. // Prog Neurobiol. 1995. №45:347-60.

7. Blanco-Centurion C, et al. // J Neurosci. 2006. №26:8092-100.
8. Borbely AA.. // Hum Neurobiol. 1982. №1:195-204.
9. Brorson JR, Zhang H. // J Neurosci. 1999. №19:147-58.
10. Burlet S, Leger L, Cespuglio R.. // Neurosci. 1999. №92: 627-39.
11. Chen L, et a . // Brain Behav Immun. 2004. №18:390-8.
12. Dunwiddie TV, Masino SA.. // Annu Rev Neurosci. 2001. №24: 31-55.
13. Fallahi N, Broad RM, Jin S, Fredholm BB. // J Neurochem. 1996. №67:186-93.
14. Fredholm BB, et al. // Pharmacol Rev. 1996. №51:83-133.
15. Gautier-Sauvigne S, et al. // Sleep Med Rev. 2005. №9:101-13.
16. Gritti I, Manns ID, Mainville L, Jones BE. // J Comp Neurol. 2003. №458:11-31.
17. Halassa M M, et al. // Neuron 2009. №61:213-219.
18. Jones BE. // Trends Pharmacol Sci. 2005. №26:578-86.
19. Kalinchuk AV, et al. // Eur J Neurosci. 2003. №17:863-69.
20. Kalinchuk AV, et al. // J Neurochem. 2006a. №99:483-98.
21. Kalinchuk AV, et al. // Eur J Neurosci. 2006b. №24:1443-56.
22. Kalinchuk AV et al. // Neurosci. 2008. №157: 238-53.
23. Kapás L, Krueger JM. // Brain Res. Bull. 1996. №41:293-298.
24. Kaur S, et al. // J Neurosci. 2008. №28: 491-504.
25. Keynes RG, Garthwaite J. // Curr Mol Med. 2004. №4:179-91.
26. Lee MG, Hassani OK, Alonso A, Jones BE. // J Neurosci. 2005. №25:4365-9.
27. Majde JA, Krueger JM. // J Allergy Clin Imm. 2005. №116:1188-98.
28. Murphy S, et al. // Trends Neurosci. 1993. №16:323-28.
29. Nathan C, Xie Q. // J Biol Chem. 1994. №269:13725-28.
30. Olivenza R, et al. // J Neurochem. 2000. №74:785-91.
31. Opp MR, Toth LA.. // Life Sci. 1998. №62:923-36.
32. Paxinos G., Watson C. 1998 The rat brain in stereotaxic coordinates. NY: Academic Press.
33. Porkka-Heiskanen T, et al. // Science. 1997. №276:1265-8.
34. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, McCarley RW. // Neurosci. 2000. №99:507-17.
35. Ramesh V, Thatte HS, McCarley RW, Basheer R.. // J Neurochem. 2007. №100:1351-63.
36. Radulovacki M. // Rev Clin Basic Pharm. 1985. №5:327-39.
37. Rosenberg PA, Li Y, Le M, Zhang Y. // J Neurosci. 2000. №20:6294-301.
38. Steriade M, McCarley R 2005 Brain Control Of Wakefulness And Sleeping, NY: Springer.
39. Szymusiak R.. // Sleep. 1995. №18:478-500.
40. Thakkar MM, Winston S, McCarley RW. // J Neurosci. 2003a. №23:4278-87.
41. Thakkar MM, Delgiacco RA, Strecker RE, McCarley RW. // Neurosci. 2003b №122:1107-13.
42. Williams M. // Ann. NY Acad Sci USA. 1990. №603:93-107.

## ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ БОДРСТВОВАНИЯ-СНА

*Ковальзон В.М.  
Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова  
Российской Академии наук, Москва, Россия  
e-mail: [kovalzon@sevin.ru](mailto:kovalzon@sevin.ru)*

## CENTRAL MECHANISMS OF WAKEFULNESS-SLEEP

*Kovalzon V.M.  
Severtsov Institute of Ecology/Evolution, Russian Academy of Sciences,  
Moscow, Russia*

Поведение млекопитающих, включая человека, состоит из двух чередующихся периодов — активности и покоя. В первом происходит обучение и реализуется врожденное и приобретенное поведение, а во втором организм может находиться в одном из трех состояний: спокойного бодрствования, обычного (медленного или медленноволнового) и парадоксального (быстрого) сна (**рис. 1**). Согласно современным представлениям, сон — это отнюдь не монотонное отключение от внешнего мира, период пониженной реактивности и пр., а *особое генетически детерминированное состояние организма теплокровных животных (млекопитающих и птиц), характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий*. Под полиграфией в данном случае подразумевается одновременная параллельная регистрация нескольких электрофизиологических показателей (минимум трех): активности головного мозга (электроэнцефалограмма, ЭЭГ), глазных яблок (электроокулограмма, ЭОГ) и мышц затылка (электромиограмма, ЭМГ). ЭЭГ, ЭОГ и ЭМГ, а также понятие циклов, фаз и стадий — это те «три источника и три составных части», на которых строится все здание современной сомнологии [3].

*Цикл* ночного сна — это полуторачасовой (у взрослого человека) период, за время которого спящий последовательно проходит четыре *стадии*, начиная от дремоты (стадия 1) и легкого сна (стадия 2), и заканчивая наиболее глубоким, так называемым дельта-сном (стадии 3 и 4), составляющие в сумме *фазу* обычного (медленного, медленноволнового) сна, которая затем резко сменяется фазой парадоксального (быстрого) сна. После окончания фазы быстрого сна (именно в ней человек видит сны (Ковальзон, 2000) начинается новый цикл сна, либо человек пробуждается. За ночь человек «проходит» через 4—6 циклов сна, которые имеют разную структуру. В первую половину ночи преобладает глубокий дельта-сон, а под утро — легкий сон (стадия 2) и фаза быстрого сна (**рис.2**) [3].

Каждая стадия фазы медленного и быстрого сна имеют свои электрографические черты, по которым их можно опознать у людей и животных (**рис. 3**). Так, бодрствование отличается низковольтной быстрой неорганизованной активностью, которая при расслаблении сменяется у некоторых людей альфа-ритмом 8—12 Гц. Для стадии-1, переходной между бодрствованием и сном, характерны так называемые тета-волны в ЭЭГ (небольшие волны частотой 3—7 Гц); для стадии-2 — легкого, поверхностного сна — веретена и К-комплексы (12—14 Гц), для дельта-сна — глубокого сна — повышенной амплитуды медленные (дельта) волны (0.5—2 Гц). В быстром сне ЭЭГ мало отличается от бодрствования, хотя иногда видны небольшие пилообразные разряды, которые отсутствуют в бодрствовании. Однако при этом отмечается характерная активность в электроокулограмме — так называемые быстрые движения глаз, которые никогда не встречаются в фазе медленного сна (поэтому быстрый сон называют еще сном с быстрыми движениями глаз), а также полное исчезновение активности в электромиограмме [3].

Система регуляции бодрствования—сна весьма сложна, но к настоящему времени изучена довольно хорошо. Она включает в себя четыре ключевых механизма: бодрствования, медленного сна, быстрого сна и внутрисуточной ритмики. Прямое изучение нейронов, вовлеченных в регуляцию сна—бодрствования, проведенное во второй половине XX в., показало, что нормальная работа коры головного мозга, обеспечивающая весь спектр сознательной деятельности человека в бодрствовании, возможна только при наличии тонических мощных воздействий со стороны определенных подкорковых структур, называемых активирующими. Благодаря этим воздействиям мембрана большинства кортикальных нейронов в бодрствовании деполяризована на 5—10 мВ по сравнению с потенциалом покоя (–65/–70 мВ). Только в состоянии *тонической деполяризации* нейроны способны обрабатывать и отвечать на сигналы, приходящие к ним от других нервных клеток. Таких систем тонической деполяризации, или активации мозга (условно — центров бодрствования), как сейчас ясно, около десятка. Расположены они на всех уровнях мозговой оси: в ретикулярной формации ствола, в области синего пятна и дорзальных ядер шва, в заднем гипоталамусе и базальных ядрах переднего мозга (**рис. 4**). Нейроны этих отделов мозга в качестве молекул-передатчиков выделяют глутаминовую и аспарагиновую кислоты (глутамат, аспартат), ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин и гистамин [8, 10, 13-16, 21, 27].

Казалось логичным предположить, что если в мозге есть центры бодрствования, то должен быть и центр сна. Действительно, после долгих усилий такой центр обнаружили у основания мозга, в так называемом вентро-латеральном преоптическом ядре гипоталамуса (**рис. 5**). Там находится небольшая группа нейронов, которые слабо разряжаются или вообще «молчат» при бодрствовании и быстром сне, но чрезвычайно

активны при медленном. Система медленного сна устроена гораздо проще, чем система бодрствования. Все ее нейроны выделяют один и тот же химический посредник — гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), главное тормозное вещество мозга. Стоит только активирующим нейронам по каким-то причинам ослабить свою активность, так включаются тормозные нейроны и снижают ее еще больше. Вдобавок включаются ГАМК-ергические тормозные короткоаксонные интернейроны I и II слоев коры, а также нейроны ядра одиночного пучка, начинается медленный сон. Постепенно сон углубляется, пока не срабатывает расположенный в гипоталамусе механизм переключения (триггер), и вся система перебрасывается в другое состояние — либо бодрствования, либо парадоксального сна [3, 8, 9, 11, 15, 18, 19, 21, 25-30].

В последние годы внимание исследователей привлечено еще к одной эволюционно древней тормозной системе в головном мозге, использующей в качестве химического посредника нуклеозид аденозин. Аденозин образуется в мозге при расщеплении АМФ в ходе обычного энергетического обмена нейронов и глиальных клеток, и выделяется из мембраны клеточных стенок, а не из синаптических щелей, и потому не может быть назван медиатором. Однако он взаимодействует с двумя типами специфических метаболитных рецепторов на поверхности нейронов и оказывает тормозящее действие на активность последних. Одна из гипотез связывает природу медленного сна с постепенным накоплением в ходе длительного бодрствования тормозных метаболитов в области расположения активирующих систем мозга. В частности, имеются экспериментальные подтверждения накопления аденозина, как фактора запуска медленного сна, в базальной области переднего мозга. С другой стороны, у искусственно выведенных мышей-мутантов с генетическим отсутствием рецептора аденозина  $A_1$  не было обнаружено ни изменений суточной представленности медленного и быстрого сна, ни изменения «отдачи» в ответ на депривацию сна. Так что эта проблема еще далека от своего решения [5, 12, 17].

Прямая регистрация импульсной активности нейронов коры мозга в экспериментах на лабораторных животных показала, что в бодрствовании, в состоянии тонической деполяризации, характер разрядов клеток высоко индивидуализирован. Но по мере углубления сна он коренным образом меняется — близлежащие нейроны объединяются и начинают разряжаться «хором»; при этом условия для переработки информации в мозге резко ухудшаются. Такие нейрофизиологические феномены хорошо коррелируют с известными данными об отключении сенсорных и двигательных систем и постепенном торможении психической активности по мере углубления сна у человека [27]. Показано, что по мере развития синхронизации в ЭЭГ первичные нейроны зрительной и слуховой коры, переставая отвечать на модальностно-специфические стимулы, начинают все в большей степени реагировать на интероцептивную импульсацию, приходящую в кору со

стороны внутренних органов [20]. Принимая во внимание сравнительно недавно обнаруженные особые  $Ca^{++}$  каналы на мембране многих корковых нейронов в области их дендритов, открывающиеся в условиях гипер-, а не деполяризации, можно постулировать, что в состоянии медленного сна переработка информации мозгом не прекращается, а изменяется: от обработки экстероцептивной мозг переходит к интероцептивной импульсации. Если бодрствование по нейронной активности можно описать как состояние тонической деполяризации, то обычный сон есть состояние *тонической гиперполяризации*. При этом направление основных ионных потоков, формирующих потенциал мембраны нейрона и участвующих в проведении нервного импульса (катионов натрия, калия, кальция, анионов хлора, а также важнейших макромолекул) — из клетки во внеклеточную жидкость и обратно — меняется на противоположное [27]. Таким образом, в медленном сне мозговой гомеостаз, нарушенный в ходе многочасового предшествующего бодрствования, восстанавливается. С этой позиции бодрствование и обычный сон — как бы «две стороны одной медали». Периоды тонической деполяризации и гиперполяризации должны периодически сменять друг друга для сохранения постоянства внутренней среды головного мозга и нормальной работы таламо-кортикальной системы (субстрата высших психических функций человека). Это означает подтверждение старого как мир, но почему-то забытого правила: без хорошего сна не может быть хорошего бодрствования!

Совершенно иначе обстоит дело с быстрым сном, имеющим еще более ярко выраженную активную природу. Его организация значительно сложнее, чем организация медленного сна, но проще, чем бодрствования [1, 6-10, 18, 19, 22, 24-26, 30]. Быстрый сон запускается из четко очерченного центра, расположенного в задней части мозга, в области варолиева моста и продолговатого мозга (**рис. 6**). Химическими передатчиками сигналов этих клеток служат ацетилхолин и глутаминовая кислота. Во время парадоксального сна клетки мозга чрезвычайно активны, однако информация от «входов» (органов чувств) к ним не поступает и на «выходы» (мышечную систему) не подается. В этом и заключается парадоксальный характер такого состояния, отраженный в его названии. Видимо, в парадоксальном сне интенсивно перерабатывается информация, полученная в предшествующем бодрствовании и хранящаяся в памяти. Согласно гипотезе классика сомнологии М.Жуве, в парадоксальном сне происходит каким-то непонятным пока образом передача наследственной, генетической информации, имеющей отношение к организации целостного поведения, в нейробиологическую память [1, 6]. Подтверждением таких интенсивных психических процессов служат в парадоксальном сне эмоционально окрашенные сновидения у человека. Кроме того, Жуве с соавторами обнаружил, а американский ученый Э.Моррисон с соавторами детально проанализировал феномен демонстративных сновидений, переживаемых

лабораторными кошками и крысами после разрушения одной крошечной точки в задней части мозга, снимающей двигательное торможение в состоянии парадоксального сна [4].

В 80-е годы обнаружили, что в парадоксальном сне чрезвычайно активны нейроны, которые выделяют ацетилхолин и глутамат (они расположены в ретикулярной формации ствола и базальных ядрах переднего мозга). Нейроны же моноаминергических активирующих систем, выделяющих в качестве химических передатчиков моноамины (норадреналин, серотонин и гистамин), выключаются и «молчат» [1, 6, 8, 10, 18, 19, 22, 24, 26]. Этот фундаментальный факт определяет физиологическое различие между бодрствованием и парадоксальным сном, а на психическом уровне — различие между нашим восприятием внешнего мира и восприятием мира воображаемого, мира сновидений.

В последние годы огромный интерес исследователей привлекает еще одна система мозга, играющая важнейшую роль в регуляции биоритмов и состояний сна—бодрствования: это эпифиз (верхний придаток мозга) и секретируемый им гормон мелатонин [2]. Эпифиз, его еще называют «третий глаз» у холоднокровных позвоночных и птиц, утерял у млекопитающих как способность непосредственно реагировать на свет, так и прямые нервные связи с остальным мозгом, и превратился в железу внутренней секреции (рис. 7). У человека эпифиз особенно активен в раннем возрасте, когда, видимо, его основная функция — торможение гормонов передней доли гипофиза. В более зрелом возрасте на первый план выходит другая особенность этой железы — ее способность синтезировать и выбрасывать гормон мелатонин. Такой выброс происходит в строгом соответствии с внешней освещенностью, информация о которой поступает от сетчатой оболочки глаз через зрительный нерв к супрахиазмальным ядрам преоптической области переднего гипоталамуса. От супрахиазмальных ядер — «биологических часов» организма — импульсы поступают в «вегетативный центр» мозга, расположенный в медиальном гипоталамусе; затем по проводящим путям через ствол и продолговатый мозг — в спинной мозг и, наконец, через симпатические нервы обратно в головной мозг к пинеалоцитам — клеткам эпифиза. Симпатические нервные окончания в эпифизе в темное время суток выделяют норадреналин, запускающий синтез мелатонина из его предшественника — серотонина. Интересно, что супрахиазматические ядра, в свою очередь, весьма богаты рецепторами мелатонина, т.е. обе системы взаимодействуют между собой.

Функцию эпифиза как железы внутренней секреции, выделяющей гормон мелатонин, выявили еще в конце 50-х годов, но активно изучать стали лишь в последнее время в связи с обширным применением синтетического мелатонина в медицине и соответствующей рекламной шумихой. Исследования на людях, эксперименты на обезьянах и других диурнальных (дневных) млекопитающих подтвердили прямое участие

мелатонина в модуляции сна. Предполагается, что функция эпифиза и его гормона у человека — обеспечить «привязку» покоя и сна к темному, а активности и бодрствования — к светлому времени суток. При этом синтез и выделение мелатонина происходят в темноте и блокируются на свету независимо от того, какой образ жизни ведет данное животное — дневной, ночной или сумеречный.

За взаимодействие всех этих механизмов и согласованное управление ими отвечает «высший командный центр» мозга, находящийся в гипоталамусе (**рис. 8**). Это группа близко расположенных крошечных ядер — скоплений нейронов, взаимодействующих друг с другом, главное из которых — дорзомедиальное ядро. В нем интегрируются поступающая когнитивная, или познавательная (от коры большого мозга), эмоциональная (от лимбической системы мозга) и висцеральная (от внутренних органов) информация. Эти клетки посылают «на выход» сигналы, реализующие пищевое поведение в бодрствовании, стресс, сон, реакции терморегуляции и пр. В настоящее время работу гипоталамического центра интенсивно изучают [23].

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Ковальзон В.М. Необычайные приключения в мире сна и сновидений // Природа. 2000. №1. С.12—20.
2. Ковальзон В.М. Мелатонин — без чудес // Природа. 2004. №2. С.12—19.
3. Ковальзон В.М. Обучение и сон // Природа. 2009. №7.
4. Моррисон Э.Р. Окно в спящий мозг // В мире науки. М.: "Мир", 1983. №6. С.62-71.
5. Basheer R., Strecker R.E., Thakkar M.M., McCarley R.W. Adenosine and sleep-wake regulation // *Progress in Neurobiology*. 2004. V. 73. P. 379–396.
6. Bassetti C.L., Bischof M., Valko P. Dreaming: a neurological view // *Psychoanalysis and Neuroscience* / Ed. M.Mancia. Springer:Milan, 2006. P.351-387.
7. Dang-Vu T.T., Desseilles M., Petit D., Mazza S., Montplaisir J., Maquet P. Neuroimaging in sleep medicine // *Sleep Medicine*. 2007. V.8. P.349–372.
8. Datta S., MacLean R.R. Neurobiological mechanisms for the regulation of mammalian sleep-wake behavior: Reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2007. V.31. P.775–824.
9. España R.A.; Scammell T.E. Sleep neurobiology for the clinician // *Sleep*. 2004. V.27. No.4. P.811-820.
10. Fort P., Bassetti C.L., Luppi P.-H. Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms // *European Journal of Neuroscience*. 2009. V. 29. P. 1741–1753.
11. Gottesmann C. Brain inhibitory mechanisms involved in basic and higher integrated sleep processes // *Brain Research Reviews*. 2004. V. 45. P.230– 249.
12. Huang Z.-L., Urade Y., Hayaishi O. Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness // *Current Opinion in Pharmacology*. 2007. V. 7. P.33–38.
13. Jones B.E. Arousal systems // *Frontiers in Bioscience*. 2003. V. 8. Suppl. P. S438-451.
14. Jones B.E. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex // *Prog. Brain Res*. 2004. V.145. P.157-169.
15. Jones B.E. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates // *Trends in Pharmacological Sciences*. 2005. V.26. No.11. P.578-586.
16. Jones B.E. Modulation of cortical activation and behavioral arousal by cholinergic and orexinergic systems // *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2008. V.1129. P. 26–34.

17. Landolt H.-P. Sleep homeostasis: A role for adenosine in humans? // Biochemical Pharmacology. 2008. V.75. P.2070–2079.
18. McCarley R.W. Neurobiology of REM and NREM sleep // Sleep Medicine. 2007. V.8. P.302–330.
19. Mignot E. Why we sleep: the temporal organization of recovery // PLoS Biology. 2008. V. 6. No. 4. P. 661-669.
20. Pigarev I.N. Neurons of visual cortex respond to visceral stimulation during slow wave sleep // Neuroscience. 1994. V. 62. No.4. P. 1237-1243.
21. Sakai K., Crochet S. A neural mechanism of sleep and wakefulness // Sleep and Biological Rhythms. 2003. V.1. P.29–42.
22. Sakai K., Crochet S. Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical (REM) sleep // Archives Italiennes de Biologie. 2001. V.139. P.93-107.
23. Saper C.B., Lu J., Chou T.C., Gooley J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms // Trends in Neurosciences. 2005. V.28. No.3. P.152-157
24. Siegel J.M. REM sleep // Principles and Practice of Sleep Medicine, 4<sup>th</sup> ed. / Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. Elsevier:Amsterdam, 2005. P.120-135.
25. Staunton H. Mammalian sleep // Naturwissenschaften. 2005. V. 92. P. 203–220.
26. Stenberg D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep // Cell. Mol. Life Sci. 2007. V.64. No.10. P.1187-1204.
27. Steriade M. Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states // Principles and Practice of Sleep Medicine, 4<sup>th</sup> ed. / Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. Elsevier:Amsterdam, 2005. P.101-119.
28. Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems // Neuroscience. 2006. V.137. P. 1087–1106.
29. Walker M.P., Stickgold R. Sleep-dependent learning and memory consolidation // Neuron. 2004. V.44. P.121–133
30. Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications // Cell. Mol. Life Sci. 2007. V.64. No.10. P. 1174 – 1186.

## РИСУНКИ

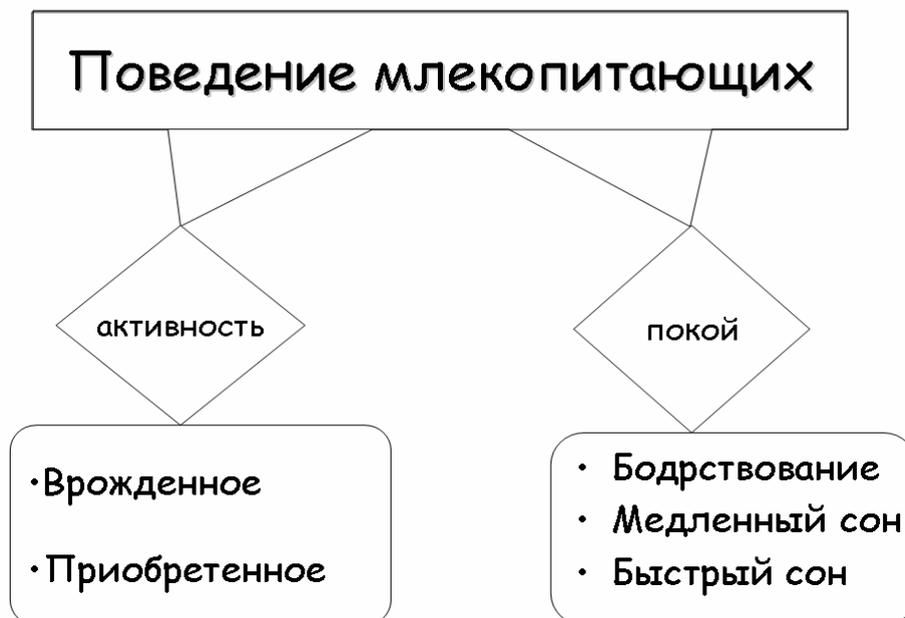


Рис. 1.

## ЦИКЛЫ, ФАЗЫ И СТАДИИ НОЧНОГО СНА ЧЕЛОВЕКА

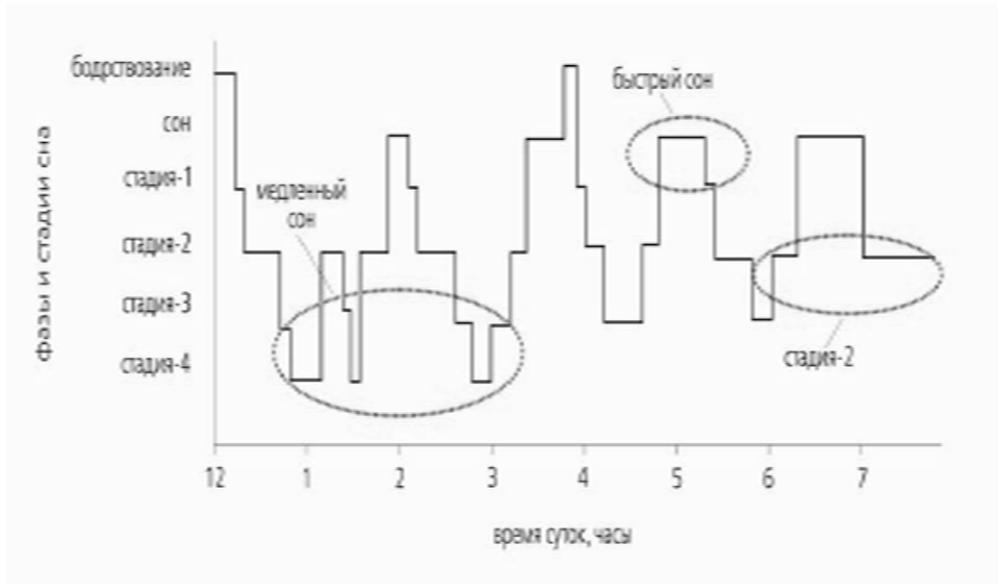


Рис. 2. Пояснения - в тексте (источник: [29]).

## ЭЭГ в цикле бодрствование-сон человека

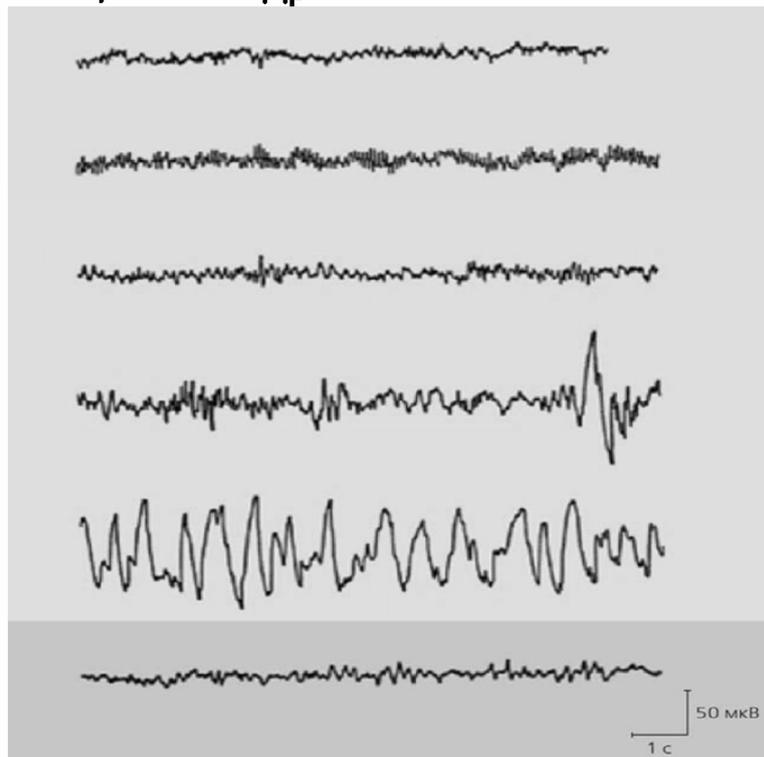
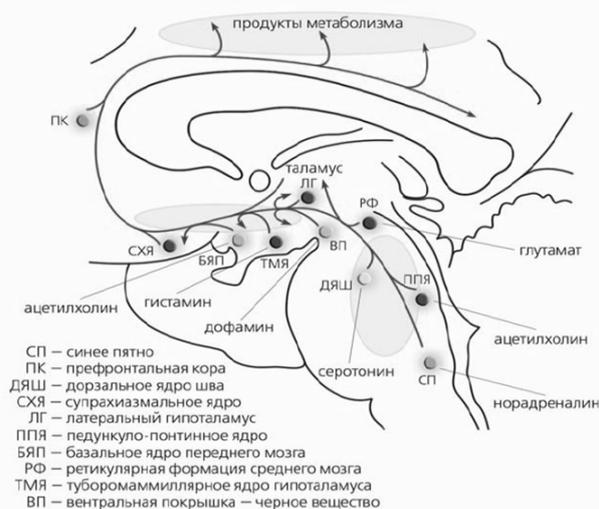


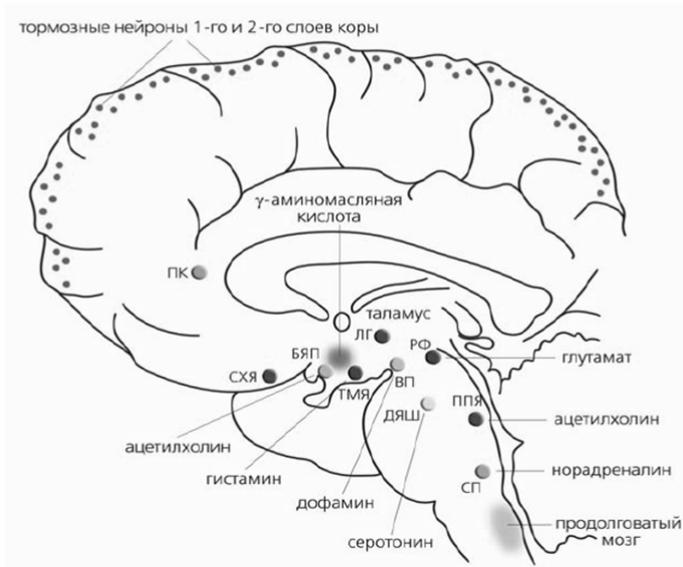
Рис. 3. Электрическая активность головного мозга человека (электроэнцефалограмма, ЭЭГ) в цикле бодрствование-сон. Сверху вниз: бодрствование с открытыми глазами; бодрствование с закрытыми глазами; стадия 1 медленного сна; стадии 2 и 3 медленного сна; стадия 4; быстрый сон. Калибровка – 50 мкВ, 1 сек. (Источник: <http://www.sleephomepages.org/sleepsyllabus> )

## "Центры бодрствования" в головном мозге человека



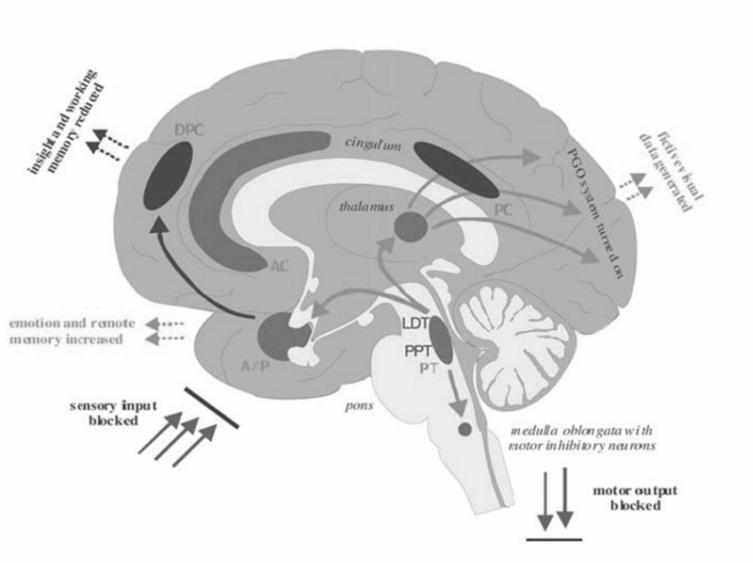
**Рис. 4.** «Центры бодрствования» в головном мозге человека. Схематическое изображение сагиттального (вертикального продольного, по средней линии) среза мозга человека, на который нанесены области мозга и соответствующие нейротрансмиттеры, а также пути, вовлеченные в генерацию и поддержание бодрствования. Восходящие к коре мозга проекции начинаются в холинергических клетках мозга (синтезирующих нейротрансмиттер ацетилхолин), расположенных в области ствола мозга, называемой педункуло-понтинным ядром покрывки моста (ППЯ), и направляются дорзально (вверх, по стрелке) в таламус, активируя таламо-кортикальную систему. Кроме этого, проекции от холинергических клеток ППЯ проходят вентрально (нижние стрелки) к базальным ядрам переднего мозга (БЯП), где также находятся холинергические клетки, переключающие активирующие сигналы к коре. Восходящие аминергические проекции ствола имеют своим источником норадренергические клетки (синтезирующие нейротрансмиттер норадреналин), находящиеся в области синего пятна (СП), а также серотонинергические нейроны (синтезирующие нейротрансмиттер серотонин) в дорзальных ядрах шва (ДЯШ). Они направляются как дорзально к таламусу для активации таламо-кортикальной нейронной сети, так и вентрально к гипоталамусу и базальным ядрам переднего мозга для активации таламо-кортикальных и базало-кортикальных сетей. Имеются и прямые проекции от групп аминергических клеток к коре. Проекции от глутаматергических клеток ствола мозга (синтезирующих нейротрансмиттер глутамат) в ретикулярной формации среднего мозга (РФ) простираются дорзально к таламусу для активации таламо-кортикальной системы и вентрально в гипоталамус, активируя гипоталамо-кортикальную сеть. Проекции от дофаминергических клеток (синтезирующих нейротрансмиттер дофамин) в области вентральной покрывки среднего мозга и компактной части черного вещества (ВП) также достигают таламуса, гипоталамуса и базальных ядер переднего мозга, активируя таламо-кортикальные, гипоталамо-кортикальные и базало-кортикальные нейронные сети. Эти дофаминергические клетки также имеют прямые проекции в кору. Гистаминергические клетки (синтезирующие нейротрансмиттер гистамин) в туберомамиллярных ядрах заднего гипоталамуса (ТМЯ) и холинергические клетки в базальных ядрах переднего мозга (БЯП) проецируются непосредственно в кору. Активация клеток супрахиазмальных ядер (СХЯ), содержащих два типа нейронов – выделяющих глутамат и выделяющих нейропептид Y, так же как активация клеток латерального гипоталамуса (ЛГ), синтезирующих пептид гипокретин/орексин, и клеток медиальной префронтальной коры (ПК), выделяющих глутамат, может также непосредственно активировать обширные области коры мозга. Активация этих областей мозга вызывает прямо или косвенно (через таламо-кортикальные, гипоталамо-кортикальные и/или базалокортикальные восходящие пути) активацию коры, а также глобальную активацию всего мозга, необходимую для запуска и поддержания состояния поведенческого бодрствования. В то же время еще недостаточно изучено, что происходит в мозге при различных изменениях внутри состояния бодрствования. Вероятно, они происходят за счет разного уровня активации различных вышеприведенных «центров бодрствования». Синтез и накопление мозговых метаболитов (продуктов метаболизма) прямо пропорциональны интенсивности и длительности активации тех или иных «центров бодрствования» и общей активации всего мозга (источник: [8]).

## "Центр медленного сна" в головном мозге человека



**Рис. 5.** «Центр сна» в головном мозге человека. Сон начинается с того, что представленные на предыдущем рисунке «центры бодрствования» ослабляют свою активность, из-за чего находящиеся в переднем гипоталамусе и преоптической области тормозные нейроны, синтезирующие гамма-аминомасляную кислоту и пептид галанин включаются и запускают состояние медленного сна. Далее эти тормозные нейроны, активировавшись, тормозят «центры бодрствования» (сокращения - см. предыдущий рисунок). Их нейронная активность ослабляется, и сон продолжается. Кроме этого, дополнительно включаются тормозные ГАМК-ергические нейроны 1-го и 2-го слоёв коры, а также нейроны одиночного ядра в продолговатом мозге, поддерживая и углубляя состояние медленного сна (источник: [8]).

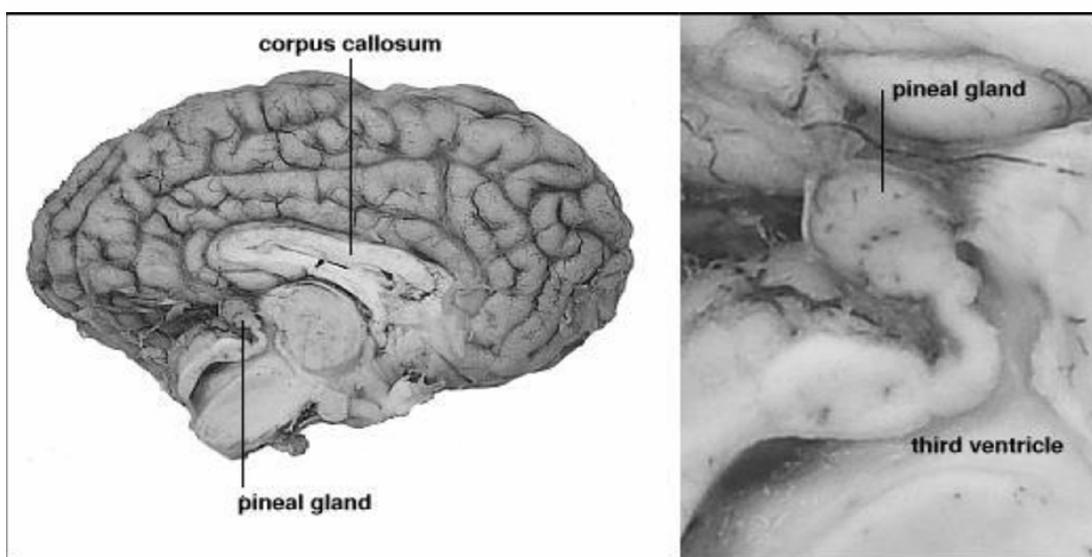
## "Центр быстрого сна" в головном мозге человека



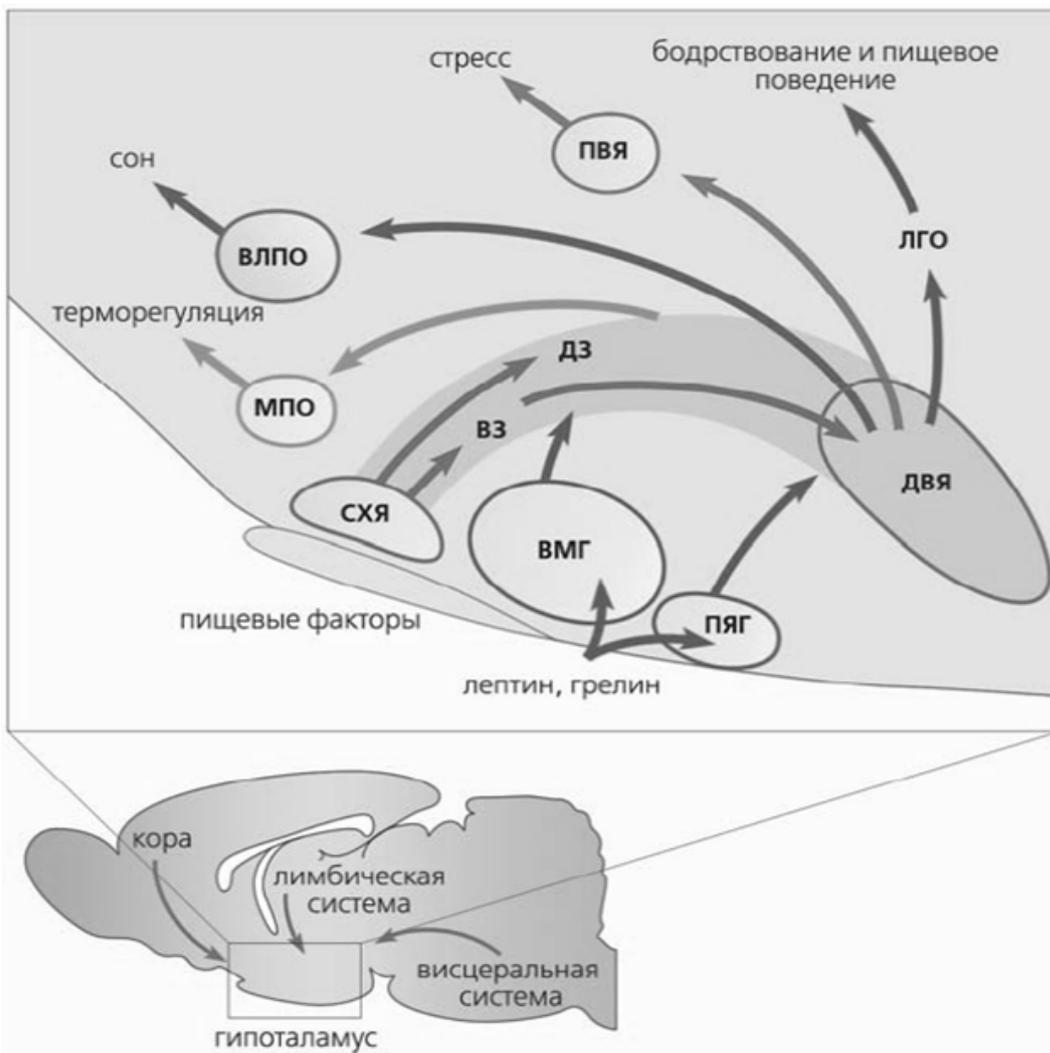
**Рис. 6.** Подкорковые и корковые области активации/деактивации мозга во время быстрого сна, основанные на данных как позитронной эмиссионной томографии, так и нейрофизиологии. Самые темные области – активация, более светлые - деактивация. Сокращения: РТ, покрывка моста; А/Р, миндалина и парагиппокампальный комплекс; АС, передняя поясная

кора; PC, задняя поясная кора; DPC, дорзолатеральная префронтальная кора; LDT, латеродорзальные ядра покрышки; PPT, педункулопонтинные ядра; cingulum – поясная кора; thalamus – таламус; pons – мост. Надписи на рисунке: sensory input blocked – сенсорный приток заблокирован; emotional and remote memory increased – активация эмоциональной памяти и памяти на давние события; insight and working memory reduced – снижение адекватной самооценки и рабочей памяти; fictive visual data generated – генерация фиктивных зрительных образов; PGO system turned on – включение понто-геникуло-окципитальной системы (генерирующей, как предполагают, зрительные образы, связанные со сновидениями); medulla oblongata with motor inhibitory neurons – продолговатый мозг с тормозными двигательными нейронами; motor output blocked – моторный выход заблокирован (источник: [6]).

## Эпифиз в головном мозге человека



**Рис. 7.** Эпифиз (шишковидная железа, pineal gland) в головном мозге человека (продольный срез). Corpus callosum – мозолистое тело, third ventricle – третий желудочек.



**Рис. 8.** Трехступенчатая интеграция циркадных ритмов в «высшем командном центре» мозга. Группа ядер — полукружное (ПЯГ), супрахиазмальное (СХЯ), паравентрикулярное (ПВЯ), а также латеральная гипоталамическая (ЛГО), медиальная (МПО) и вентролатеральная (ВЛПО) преоптические области, субпаравентрикулярные дорзальная (ДЗ) и вентральная (ВЗ) зоны — все они тесно взаимодействуют между собой. Большая часть информации интегрируется в дорзомедиальном ядре гипоталамуса (ошибочно обозначено, как ДВЯ; должно быть: ДМЯ). СХЯ слабо связано с системой регуляции сна; основные проекции этого ядра идут через ДЗ и ВЗ в ДВЯ; ВЗ – высший регулятор ритма активности-покоя, сна-бодрствования; ДЗ – регулятор температуры тела; ВЗ и ДЗ – усилители сигналов СХЯ, связаны преимущественно с ДВЯ; ДВЯ – интегратор систем сна-бодрствования, двигательной активности, секреции кортикостероидов (стресса) и пищевого поведения. Ритм температуры тела (терморегуляция) связан с импульсами от ДЗ в МПО; сон - с импульсами от ДВЯ к ВЛПО; стресс (выброс кортикостероидов) – с импульсами от ДВЯ к ПВЯ; бодрствование и пищевое поведение – с импульсами от ДВЯ к ЛГО (в передаче этих импульсов участвуют пептиды орексин и меланин-концентрирующий гормон). Из ДВЯ посылаются сигналы, реализующие поведение. Алиментарные (пищевые) факторы воздействуют на мозг путем выделения в кровь желудочно-кишечных гормонов лептина и грелина, которые через ВМГ и ПЯГ воздействуют на ДВЯ. В этом гипоталамическом центре интегрируются также когнитивные (от коры), эмоциональные (от лимбики) и висцеральные (от внутренних органов) импульсы (источник: [23]).

# **СОН КИТООБРАЗНЫХ: ФЕНОМЕНОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ, ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ЭВОЛЮЦИЯ НАИБОЛЕЕ НЕОБЫЧНОГО ИЗ ВСЕХ ИЗВЕСТНЫХ ПАТТЕРНОВ СНА У ПОЗВОНОЧНЫХ**

*Лямин О.И.*

*ООО «Утришский дельфинарий», Москва, Россия  
Калифорнийский университет, Лос-Анджелес, США  
Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону, Россия  
e-mail: [oiljamin@yahoo.com](mailto:oiljamin@yahoo.com)*

## **SLEEP IN CETACEANS: PHENOMENOLOGY, MECHANISMS, ORIGIN AND EVOLUTION OF THE MOST UNUSUAL OF ALL KNOWN SLEEP PATTERNS IN LIVING VERTEBRATES**

*Lyamin O.I.*

*Utrish Dolphinarium Ltd., Moscow, Russia  
Department of Psychiatry and VA GLAHS Sepulveda, North Hills, CA, USA  
Southern Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don,  
Russia*

В ходе эволюции водные и полуводные млекопитающие приспособились спать в среде, которая по своим физическим характеристикам резко отличается от той, в которой обитают все наземные млекопитающие. Условия, в которых живут морские млекопитающие, можно поистине считать “максимально враждебными” для теплокровных, дышащих атмосферным воздухом и рождающих живых детенышей животных.

В начале 60-х годов прошлого века американский нейрофизиолог Джон Лилли [6] предложил несколько неожиданных гипотез (многие из них впоследствии не подтвердились) относительно организации сна у дельфинов и тем самым положил начало изучению сна у китообразных. Примерно через 10 лет Л.М.Мухаметов и А.Я.Супин начали экспериментальное изучение сна у дельфинов на побережье Черного моря в пос. Большой Утриш, которые продолжают и в настоящее время на Утришской морской станции Института проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова РАН. Задача данного сообщения - дать краткое представление об основных особенностях, возможных механизмах и происхождении необычного паттерна сна китообразных. Подробно эти вопросы обсуждаются в недавно опубликованном обзоре [12].

### **1. Поведенческие и физиологические аспекты сна китообразных**

В настоящее время сон исследован электрофизиологическим методом у 5 видов китообразных: гринды (*Globicephala spp*, [19]), черноморского дельфина – афалины (*Tursiops truncatus*; [1, 2, 17]), морской свиньи - азовки

(*Phocoena phocoena*, [3]), Амазонского речного дельфина (*Inia geoffrensis*; [16]) и белухи (*Delphinapterus leucas*; [14]). Характерная особенность сна всех исследованных видов китообразных – так называемый “однополушарный” медленноволновый сон. Суть этого уникального явления состоит в том, что медленные волны развиваются в ЭЭГ у китообразных не одновременно в правом и в левом полушариях головного мозга (как у наземных млекопитающих), а по очереди. Другая особенность сна китообразных состоит в их способности спать с одним открытым глазом. При этом примерно 80% времени полушарие, противоположное открытому глазу, находится в состоянии бодрствования, а полушарие, противоположное закрытому глазу – в состоянии сна [1, 8]. Следующая и не менее удивительная особенность сна дельфинов – это отсутствие парадоксальной фазы сна в той форме, в какой она существует у всех наземных млекопитающих, включая человека. Характерные мышечные вздрагивания (одиночные и серийные), а иногда быстрые движения глаз и эрекции у самцов, действительно, регистрируются у китообразных на фоне состояния, которое по поведенческим признакам соответствует сну. Но, как показали специальные исследования, значительная часть этих поведенческих признаков парадоксального сна приходится также на состояние медленноволнового сна и спокойного бодрствования. Не исключено, что парадоксальный сон у китообразных протекает в виде коротких эпизодов длительностью несколько секунд, так же, как и у птиц. Но даже и в этом случае суммарная длительность парадоксальной фазы сна у китообразных должна быть значительно меньше, чем у всех исследованных на настоящее время млекопитающих.

Сон китообразных может протекать на фоне непрерывного плавания, зависания у поверхности или в толще воды, а также при неподвижном залегании на дне. Оказалось, что практически непрерывная двигательная активность характерна для мелких китообразных (вес меньше 150 кг), например, азовок [3], дельфинов Коммерсона [5], а также для детенышей китообразных и их матерей [9,10]. Напротив, китообразные средних (например, афалина – вес 200-350 кг; белуха – вес до 1500 кг) и крупных (например, косатка – вес до 6000 кг; серый кит – вес до 45000 кг) размеров могут отдыхать, зависая на поверхности или в толще воды [1,13], или залегая на дне бассейна [9, 11, 13]. Имеющиеся данные дают основание предполагать, что все китообразные могут спать во время плавания. С другой стороны, только у самых мелких из них все формы сна протекают на фоне движения, а у китообразных средних и больших размеров сон может протекать как на фоне движения, так и неподвижности, как у наземных млекопитающих.

Межполушарная асимметрия ЭЭГ во время медленноволнового сна, которая напоминает однополушарный медленноволновый сон у китообразных, была также обнаружена у всех исследованных на настоящее

время представителей ушастых тюленей (всего 4 вида), у одного представителя семейства моржей, а также у амазонского ламантина. Следовательно, эта форма сна не является уникальной особенностью одних только китообразных. В то же время у всех исследованных представителей настоящих тюленей (3 вида) медленноволновый сон развивался всегда билатерально-симметрично, как и у наземных млекопитающих. Это говорит о том, что “однополушарный сон” не является необходимым для сна в водной среде. В эволюции водных млекопитающих сформировались два основных способа сна в воде. Сон в воде может протекать на фоне двигательной активности, которая проявляется в форме непрерывного плавания (китообразные) или гребковой активности, направленной на поддержание позы сна на поверхности воды (морские котики). Вторым способом – это сон во время продолжительных дыхательных пауз, который может протекать на поверхности воды и под водой (настоящие тюлени, моржи, морские коровы, некоторые китообразные). Такой сон сопровождается неподвижностью, но животные кратковременно просыпаются во время всплытия к поверхности для дыхания [12].

## **2. Возможные физиологические механизмы однополушарного медленноволнового сна китообразных.**

Механизмы однополушарного сна китообразных не известны и практически не исследованы. Многие нейрофизиологические методы (регистрация нейронной активности различных клеточных групп мозга, разрушение структур мозга, ответственных за регуляцию сна и бодрствования, а также разрушения связей между ними) никогда не применялись при изучении сна у дельфинов.

Регистрация ЭЭГ в симметричных подкорковых областях головного мозга у дельфинов показала, что во время однополушарного медленноволнового сна медленные волны и сонные веретена в таламусе развиваются синхронно с медленноволновой активностью в ипсилатеральной коре больших полушарий. Эти данные предполагают, что состояние однополушарного сна у китообразных не является чисто корковым феноменом, а сопровождается значительными различиями в функциональном состоянии симметричных подкорковых (как минимум таламических) и стволовых структур головного мозга [12]. Эксперименты по микродиализу нейромедиаторов в симметричных участках коры больших полушарий у морских котиков показали, что во время однополушарного сна концентрация ацетилхолина в бодрствующем полушарии была выше, чем в спящем [7]. Эти данные – первый известный случай динамической нейрхимической асимметрии в симметричных отделах мозга позвоночных животных. Учитывая, что восходящие к коре больших полушарий мозга млекопитающих ацетилхолинергические волокна берут начало преимущественно в переднем отделе мозга (basal forebrain), данные по

микродиализу ацетилхолина предполагают существование асимметрии во время развития однополушарного сна также и в активности симметричных отделов переднего мозга дельфинов и морских котиков.

Известно, что мозолистое тело играет большую роль в межполушарной когерентности (синхронизации) медленноволновой ЭЭГ у людей [18], а также у животных [21]. Относительные размеры мозолистого тела у дельфинов значительно меньше, чем у наземных млекопитающих [20]. С другой стороны, степень межполушарной асимметрии ЭЭГ у особей (людей и мышей) с практически полной атрофией (или врожденным отсутствием) мозолистого тела все-таки несопоставимо меньше, чем во время однополушарного медленноволнового сна у китообразных. К другим анатомическим особенностям мозга китообразных следует отнести относительно большие размеры задней комиссуры, относительно небольшие размеры гиппокампа и полный перекрест волокон зрительного нерва на уровне хиазмы [12].

Для понимания возможных механизмов однополушарного сна у дельфинов большой интерес имеют эксперименты на наземных млекопитающих, в которых осуществлялась перерезка волокон, связывающих симметричные отделы головного мозга. Особо следует отметить работу Мишеля и Роффварга [15], которые проводили полное сагитальное рассечение ствола головного мозга у кошек. Оказалось, что таким образом можно добиться “чередующегося и билатерально асинхронного развития медленноволнового сна в двух полушариях” у кошек, причем “в любом полушарии медленные волны и веретена могли развиваться раньше, чем в другом.”

Таким образом, на основании имеющихся данных можно предположить, что однополушарный медленноволновый сон китообразных развивается вследствие поочередной асинхронной активности стволовых активирующих систем мозга во время медленноволнового сна, сниженного уровня межкорковой интеграции и когерентности, а также асинхронной активности в восходящих афферентных (в первую очередь, зрительной) системах.

### **3. Эволюция однополушарного сна китообразных**

Предполагается, что три фактора: необходимость регулярно всплывать к поверхности воды для дыхания, осуществлять эффективную терморегуляцию, а также постоянный мониторинг окружающей среды – могли сыграть решающую роль в формировании паттерна сна у современных китообразных. Чередование сна в двух полушариях позволяет одному из полушарий постоянно находиться в бодрствующем (активированном) состоянии, а также сочетать сон с движением. Сочетание сна и движения, в свою очередь, позволяет животным регулярно всплывать к поверхности воды без пробуждения для дыхания и, таким образом, контролировать свое

положение в толще воды. Однополушарный характер медленноволнового сна, дающий возможность спать во время плавания, а также отсутствие парадоксальной фазы сна в том виде, в каком она существует у наземных млекопитающих, – важные адаптивные признаки сна китообразных, позволяющие также значительно снизить потери тепла при обитании в водной среде. Наконец, риск подвергнуться нападению хищников и потерять контакт с другими особями группы может быть еще одним фактором, который определяет необходимость постоянного мониторинга окружающей среды во время сна китообразных. Однополушарный сон с одним открытым глазом позволяет контролировать состояние окружающей среды бодрствующим полушарием. Резкое сокращение длительности эпизодов парадоксального сна также снижает продолжительность наиболее глубокой фазы сна (судя по порогам пробуждения), во время которой ответ животных на внешние стимулы значительно снижен и, следовательно, животные становятся максимально уязвимыми к нападению хищников или рискуют потерять контакт с особями своей группы. На настоящий момент трудно сказать, какой из трех перечисленных факторов оказал решающее значение в формировании структуры сна современных китообразных. Не исключено, что все три фактора могли действовать одновременно [12].

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Мухаметов Л.М., Супин А.Я. ЭЭГ-исследование различных поведенческих состояний свободноподвижных дельфинов // Журн. высш. нервн. деят. 1975. Т. 25. С. 386-401.
2. Мухаметов Л.М., Лямин О.И. Состояния покоя и активности у черноморских афалин // Черноморская афалина / Под ред. В. Е. Соколова и Е. В. Романенко. Москва: Наука, 1997. С. 650– 668.
3. Мухаметов Л.М., Полякова И. Г. Электрофизиологическое исследование сна у дельфинов-азовок // Журн. высш. нервн. деят. 1981. Т. 31. С. 333-339.
4. Мухаметов Л.М., Олексенко А.И., Полякова И.Г. Структура сна у черноморских афалин // Черноморская афалина / Под ред. В. Е. Соколова и Е. В. Романенко. Москва: Наука, 1997. С. 492-512.
5. Шпак О.В., Лямин О.И., Мухаметов Л.М., Сигал Д.М., Мангер П.Р. Особенности состояния покоя у дельфинов Коммерсона // Журнал эвол. физиол. и биохимии. 2009. Т. 1. С. 111-119.
6. Lilly, J.C. Animals in aquatic environments: adaptations of mammals to the ocean. In: Dill, D.B. (Ed.), Handbook of Physiology—Environment. American Physiology Society, Washington, DC, 1964: 741–747.
7. Lapierre, J.L., Kosenko, O.P., Lyamin, O.I., Mukhametov, L.M., Siegel, J.M. Cortical acetylcholine release is lateralized during asymmetrical slow-wave sleep in northern fur seals. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27:11999–12006.
8. Lyamin, O.I., Mukhametov, L.M., Siegel, J.M. Relationship between sleep and eye state in Cetaceans and Pinnipeds. *Arch. Ital. Biol.* 2004, 142: 557–568.
9. Lyamin, O.I., Pryaslova, J., Lance, V., Siegel, J.M. Animal behaviour: continuous activity in cetaceans after birth. *Nature* 2005, 435: 1177.
10. Lyamin, O.I., Pryaslova, J., Kosenko, P.O., Siegel, J.M. Behavioral aspects of sleep in bottlenose dolphin mothers and their calves. *Physiol. Behav.* 2007, 92: 725–733.

11. Lyamin, O.I., Shpak, O.V., Nazarenko, E.A., Mukhametov, L.M. Muscle jerks during behavioral sleep in a beluga whale (*Delphinapterus leucas* L.). *Physiol. Behav.* 20026, 76:265–270.
12. Lyamin O.I., Manger P.R., Ridgway S.H., Mukhametov L.M., Siegel J.M. Cetacean sleep: An unusual form of mammalian sleep. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008, 32: 1451-1484.
13. Lyamin, O.I., Mukhametov, L.M., Siegel, J.M., Manger, P.R., Shpak, O.V. Resting behavior in a rehabilitating gray whale calf. *Aquat. Mamm.* 2001, 27: 256–266.
14. Lyamin, O.I., Mukhametov, L.M., Siegel, J.M., Nazarenko, E.A., Polyakova, I.G., Shpak, O.V. Unihemispheric slow wave sleep and the state of the eyes in a white whale. *Behav. Brain Res.* 2002a, 129: 125–129.
15. Michel, F., Roffwarg, H.P. Chronic split brainstem preparation: effect on sleep-waking cycle. *Experientia*, 1967, 23: 126–128.
16. Mukhametov, L.M. Unihemispheric slow-wave sleep in the Amazonian dolphin, *Inia geoffrensis*. *Neurosci. Lett.* 1987, 79: 128–132.
17. Mukhametov, L.M., Supin, A.Ya., Polyakova, I.G. Interhemispheric asymmetry of the electroencephalographic sleep pattern in dolphins. *Brain Res.* 1977, 134: 581–584.
18. Nielsen, T.A., Montplaisir, J., Marcotte, R., Lassonde, M. Sleep, dreaming and EEG coherence patterns in agenesis of the corpus callosum: comparisons with callosotomy patients. In: Lassonde, M., Jeeves, M.A. (Eds.), *Callosal Agenesis*. Plenum Press, New York, 1967: 109–117.
19. Serafetinides, E.A., Shurley, J.T., Brooks, R.E. Electroencephalogram of the pilot whale, *Globicephala scammoni*, in wakefulness and sleep: lateralization aspects. *Int. J. Psychobiol.* 1969, 2: 129–135.
20. Tarpley, R.J., Ridgway, S.H., 1994. Corpus callosum size in delphinid cetaceans. *Brain Behav. Evol.*, 1994, 44: 156–165.
21. Vyazovskiy, V., Achermann, P., Borbely, A.A., Tobler, I. Interhemispheric coherence of the sleep electroencephalogram in mice with congenital callosal dysgenesis. *Neuroscience* 2004, 124: 481–488.

## СОН И ПРОЦЕССЫ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

*Пигарев И.Н.<sup>1</sup>, Пигарева М.Л.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Институт проблем передачи информации РАН. [pigarev@iitp.ru](mailto:pigarev@iitp.ru)*

*<sup>2</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,*

*Москва, Россия*

*e-mail: [mlpigareva@mail.ru](mailto:mlpigareva@mail.ru)*

## SLEEP AND THE PROCESSES OF VISCERAL REGULATION

*Pigarev I.N.<sup>1</sup>, Pigareva M.L.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Institute of Informational Transmission, and*

*<sup>2</sup>Institute of Higher Nervous Activity/Neurophysiology,*

*Russian Academy of Sciences, Moscow*

Любой человек на основании собственного опыта связывает состояние сна с отдыхом: эффективный сон способствует улучшению физической и умственной работоспособности. Известно, что рост организма происходит главным образом во сне [3, 32] и что новорожденные дети, в частности, по этой причине проводят большую часть суток в состоянии сна. Все отмечали повышенную сонливость в период заболеваний. Эти бытовые наблюдения свидетельствовали о том, что подход к пониманию функционального назначения сна целесообразно искать в висцеральной сфере организма. Однако открытие ярких изменений картины электроэнцефалограммы при переходе от бодрствования ко сну на долгие годы связало исследования сна исключительно с мозгом. Это в свою очередь привело к тому, что гипотезы о функциональном назначении сна отражали его предполагаемую необходимость для реализации тех или иных функций психической деятельности. Не поколебали эту веру в «роль сна для мозга» и выдающиеся эксперименты А. Рехтшаффена и его коллег, продемонстрировавшие, что депривация сна ведет к патологическим сдвигам в висцеральной сфере: к появлению язв желудка, выпадению волос, изъязвлениям на коже и в конечном итоге к смерти животных [31].

Картина начала меняться в последние десятилетия, когда развитые общества столкнулись с пугающей картиной массового недосыпания населения. Согласно эпидемиологическим данным за 25 лет продолжительность сна постоянно снижалась [4, 6]. Еще более существенным оказалось снижение качества сна [41]. Сокращение средней продолжительности ночного сна населения происходило параллельно росту количества заболеваний, в первую очередь связанных с работой желудочно-кишечного тракта и сердечнососудистой системы [41].

И хотя корреляция не являлась доказательством причинной связи, такие наблюдения заставили обратить внимание на возможную связь

сокращения длительности сна или ухудшения его качества с нормальным функционированием различных висцеральных систем. Это наиболее ярко сформулировала Клод Ленфан, которая назвала осознание связи процессов сна и его нарушений с соматическим здоровьем важнейшим достижением современной медицины сна [18].

В данной главе мы коснемся исследований, выполненных в этом направлении, и предложим гипотезу функционального назначения сна, связывающую имеющиеся результаты в области нейрофизиологии сна с пагубными последствиями нарушений сна для висцеральной сферы организма.

**Сон и работа пищеварительного тракта.** Клиническая практика свидетельствует, что многие болезни желудочно-кишечного тракта связаны с нарушением сна. К числу таких болезней относится, в первую очередь, весьма распространенное воспаление кишечника [30]. Расстройство сна усугубляет и симптомы невоспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких, например, как синдрома раздраженной толстой кишки, спастического и слизистого колита [40, 23]. У больных неактивной формой воспаления кишечника качество сна было обратно пропорционально показателям серьезности заболевания [14, 30]. Аномалии сна были выявлены не только по результатам опроса пациентов, но и в ходе полисомнографических обследований [14].

Острая (24 часа) и особенно хроническая (по 6 часов через день) депривация сна существенно ухудшали симптомы колита у мышей: воспалительный процесс углублялся, восстановление ткани и выздоровление задерживались [35]. После хронической частичной депривации сна (7 или 14 дней) у крыс появлялись язвы желудка, сильнее выраженные при 14-дневной депривации сна [12].

В непосредственной связи с работой желудочно-кишечного тракта находится и проблема ожирения. Была выявлена связь между привычным коротким сном и увеличением индекса массы тела. У людей с коротким временем сна нарушен баланс гормонов, регулирующих аппетит, что приводит к увеличению потребляемой пищи [34]. В результате депривации сна возникает предпочтение к высококалорийной жирной пище у людей [15] и у животных [10]. В результате, в современном обществе при легкой доступности высококалорийной пищи, хроническое сокращение длительности сна естественно привело к проблеме ожирения [13].

**Сон и работа сердечнососудистой и дыхательной систем.** Основные параметры работы сердечнососудистой и дыхательной систем в цикле сон-бодрствование подробно описаны на феноменологическом уровне [7, 39]. Так, парасимпатическая активность сердца в период засыпания и симпатическая активность перед просыпанием изменяются в соответствии с частотными характеристиками ЭЭГ. Ритм дыхания замедляется и углубляется во время медленно-волнового сна и становится нерегулярным и

неглубоким во время быстрого сна [17]. Депривация сна также пагубно сказывается на работе сердечнососудистой системы, повышая вероятность возникновения и летального исхода болезни сердца [41].

**Сон - иммунная и эндокринная системы.** Взаимовлияние состояния сна и работы эндокринной и иммунной систем были замечены довольно давно и отражены в ряде обзоров [4, 6, 20].

Выше уже отмечалось, что во время сна высвобождается гормон роста [3, 32], а тотальная депривация сна снижает его секрецию [36]. Депривация сна пагубно сказывается и на мобилизации защитных реакций организма [5, 20, 22]. Вероятность бактериальных заражений в результате длительной депривации сна увеличивается, барьерные функции кожи и слизистой нарушаются и у крыс возникают язвенные повреждения на лапах и хвосте [9, 16].

Появляется все больше указаний на прямую связь между нарушениями сна и процессами синтеза инсулина, приводящими к возникновению диабета [8, 33]. Важно подчеркнуть, что не только недостаточная длительность сна, но и его фрагментация, характерная для многих расстройств сна, повышает уровень метаболических и сердечнососудистых факторов риска появления ряда заболеваний [21].

**Сон и репродуктивная функция.** Можно было ожидать, что нарушения сна должны пагубно сказываться на работе репродуктивной системы, и в первую очередь, на протекании процесса беременности, поскольку именно во время беременности во всех висцеральных системах организма происходят существенные преобразования, направленные на обеспечение жизнеспособности плода [1, 11]. Однако, работ в этом направлении пока очень мало. Интересно, что у крыс лактация и процесс кормления новорожденных крысят происходит в периоды медленноволнового сна [38]. Недавно было показано, что короткая (3 дня по 3 часа в сутки) депривация сна у самок крыс непосредственно перед зачатием и на первой неделе беременности [29] приводит к повышенной смертности крысят, происходящей, вероятно, от нарушения дыхательной функции. Эти наблюдения вызывают ассоциацию с синдромом неожиданной детской смертности. К сожалению, до настоящего времени случаи детской смертности не анализировали в контексте качества сна матери в период беременности.

**Работа мозга во время сна и управление процессами висцеральной интеграции.** Как представленные выше патологические сдвиги в работе висцеральных систем связаны с известными изменениями в работе головного мозга в состоянии сна, остается нерешенной проблемой. Почему во время сна блокируется передача сигналов от экстерорецепторов в кору мозга? Что отражает типичная для состояния сна «медленно-волновая» корковая активность? Почему нейроны всех зон коры переходят во время сна на

периодическую активность типа «пачка-пауза»? Почему во время сна необходимо блокировать связь между моторной корой и спинным мозгом?

Пытаясь найти ответ на эти вопросы, мы обратили внимание на результаты классических исследований интерорецепторов, передающих в ЦНС информацию о состоянии висцеральных систем. Количество таких рецепторов только в желудочно-кишечном тракте соизмеримо с числом палочек и колбочек в сетчатке глаз. Для обработки поступающей от сетчатки информации используется более двух третей коры мозга. Эксперименты на бодрствующих животных свидетельствовали, что в коре головного мозга анализ данных о состоянии внутренних органов в аналогичном объеме не производится. Таким образом, оказывается, что поток информации о состоянии внутренних органов, вполне соизмеримый по объему или даже превосходящий поток зрительной информации, не имеет своего представительства в коре больших полушарий и «предназначается» неизвестному пользователю. Необходимость наличия значительного нервного центра для «ассоциативного» анализа висцеральной информации, не вызвала сомнений.

Такая нестыковка в картине центрального анализа информационных потоков от экстеро- и интерорецепторов могла быть решена простым, но на первый взгляд довольно фантастическим способом. Можно было предположить, что в живых организмах те же структуры мозга, которые в состоянии бодрствования анализируют сигналы из внешнего мира, во время сна переключаются на обработку сведений о состоянии внутренних органов. Другими словами, сон существует для того, чтобы дать возможность мозгу, и прежде всего его коре, на основании информации, поступающей от распределенных по организму рецепторов, всесторонне оценить физическое состояние тела и разработать программы действий для поддержания его параметров в пределах заданных норм. Из такого подхода следовало, что именно ритмика внутренних органов (сердечные сокращения, дыхательные движения, перистальтика желудочно-кишечного тракта и т.п.) могла определять хорошо известную медленно-волновую электрическую активность коры мозга во время сна. Теоретическое рассмотрение этой гипотезы показало: в нее органично вписываются принятые в науке представления как о нормальном сне, так и о многих его нарушениях. Это давало основание для постановки прямых экспериментов для проверки этого предположения.

Все наши работы по сну выполнялись в условиях длительных хронических опытов. Первые эксперименты были проведены с нейронами первичной зрительной коры мозга кошек. Перед опытами в область тонкого кишечника или желудка вводили стимулирующие электроды. Как и следовало ожидать, в состоянии бодрствования нейроны зрительной коры активировались лишь в ответ на зрительную стимуляцию. При первых признаках сонливости рисунок их импульсации становился типичным для

засыпания: появлялись паузы между разрядами, а спайки группировались в высокочастотные пачки. Когда кошка глубоко засыпала, начинали стимулировать кишечник и желудок, уделяя особое внимание тому, чтобы применяемый ток не будил спящее животное. Обнаружилось, однако, что стимуляция внутренних органов, как правило, переводила сон в еще более глубокую фазу. Первые же эксперименты показали, что в период сна нейроны зрительной коры действительно начинали реагировать на стимуляцию органов пищеварения [24]. Сразу после пробуждения животного ответы на висцеральную стимуляцию прекращались, и нейроны снова начинали отвечать на зрительные стимулы.

Таковыми же свойствами обладала не только зрительная, но и соматосенсорная кора. Нейроны поля 5 отвечали на стимуляцию внутренних органов, нанесенную во сне, и эти ответы также исчезали сразу же после пробуждения.

Далее мы провели аналогичное по смыслу исследование, но исключили «неестественную» электрическую стимуляцию. Кошкам в гладкомышечные стенки желудка и двенадцатиперстной кишки были вживлены регистрирующие электроды, и электрическую активность внутренних органов в период глубокого сна сопоставляли с импульсацией нейронов в различных отделах коры мозга. Специальная программа выделяла моменты начала перистальтических циклов и сортировала циклы на два типа по наличию или отсутствию в них высокочастотных электрических пиков (спайк-потенциалов). Анализ показал, что активность более трети исследованных корковых нейронов, связанных в бодрствовании с обработкой зрительной информации, в определенные периоды медленно-волнового сна коррелировала с фазами перистальтических циклов двенадцатиперстной кишки. Более того, в большинстве случаев активность одного коркового нейрона коррелировала лишь с одним из двух выделяемых типов перистальтических циклов. Это наблюдение явилось первым указанием на наличие избирательности нейронов зрительной коры к определенным фазам процессов, идущих в органах желудочно-кишечного тракта и проявляемой в медленно-волновом сне [19, 28]. Кроме того, в периоды медленно-волнового сна в активности 30% нейронов исследованных нами корковых зрительных зон кошек отражались и всплески в миоэлектрической активности желудка; причем пики электрической активности желудка во время сна часто совпадали с движениями глазных яблок.

Представлялось важным установить, является ли переключение потоков висцеральной информации в периоды сна в центральные мозговые центры общим свойством всех спящих животных, и, прежде всего, можно ли его распространить на приматов и человека.

В экспериментах на обезьянах [26] электрическая стимуляция органов брюшной полости, нанесенная в периоды медленно-волнового сна, также приводила к четким вызванным ответам в коре. Аналогичные вызванные

ответы были получены [27] и на магнитную стимуляцию живота обезьяны во сне. Однако те же стимулы не отражались на картине усредненной корковой электроэнцефалограммы в бодрствовании.

В последнее время от демонстрации переключения потоков висцеральной информации в цикле сон-бодрствование мы переходим к углубленному его изучению. На кроликах были исследованы ответы на интраперитонеальную электрическую стимуляцию во время сна [25]. При этом была выявлена сложная пространственно-временная картина передачи сигналов от внутренних органов в разные зоны коры на протяжении длительных интервалов медленно-волнового сна и получено свидетельство наличия топических проекций внутренних органов.

Полученные экспериментальные данные являются серьезным аргументом в пользу висцеральной гипотезы функционального назначения сна. Предложенную гипотезу не следует понимать так, что висцеральная информация по некоторой причине забрасывается в кору мозга во время сна, тогда как мозг в это время выполняет некоторую другую, основную для сна, функцию. Мы предполагаем, что прерывание потоков информации от внешней среды в кору во время сна осуществляется именно для того, чтобы освободить корковые нейроны полностью для обработки информации о текущем физическом состоянии тела. Это, по нашему мнению, и является основной, а может быть, и единственной функцией сна.

Надо признать, что все еще доминирующим остается представления об особой роли сна для обеспечения работы мозга. Так, в последнее время много усилий вкладывается в демонстрацию роли сна для консолидации памяти. Определенные эффекты, хотя и не всегда однозначные, действительно, были получены [37]. На первый взгляд эти результаты входят в противоречие с предложенной нами «висцеральной» гипотезой функционального назначения сна. Но это только на первый взгляд. На самом деле ухудшение внимания и памяти при нарушениях нормального сна было естественным предсказанием нашей гипотезы. Дело заключается в «двойственном» положении мозга. С одной стороны мозг – это главный управляющий центр организма, обеспечивающий его поведение во внешней среде в состоянии бодрствования и оптимизирующий функционирование висцеральных систем в состоянии сна. С другой стороны нельзя забывать, что мозг сам является висцеральным органом и, таким образом, должен следить и за собственной работоспособностью. Как и когда это осуществляется, пока ответить трудно. Возможно, как предполагает В.М.Ковальзон [2], это осуществляется в фазу быстрого сна. Но окончательный ответ на этот вопрос – дело будущих исследований.

Поддержано грантом РФФИ № 07-04-01486.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития: Основы нейроэнтропийной теории онтогенеза. М.: Наука, 1982. 270 с.
2. Ковальзон В.М., Дорохов В.Б., Логинов В.В. Влияние воздействий, вызывающих диффузное повреждение мозговой ткани на структуру сна у лабораторных крыс // Журн. высш. нервн. деят. 2009. Т.59. С.250-256.
3. Adam K., Oswald I. Protein synthesis, bodily renewal and the sleep-wake cycle // Clin. Sci. (Lond.) 1983. V.65. P.561-567.
4. Akerstedt T., Nilsson P.M. Sleep as restitution: an introduction // J. Int. Med. 2003. V. 254. P.6-12.
5. Benca R.M., Quintans J. Sleep and host defenses: A review // Sleep.1997. V.20. P. 1027-1037.
6. Bryant P.A., Trinder J., Curtis N. Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system? // Nat. Rev. Immunol. 2004. V.4. P.457-467
7. Burgess H. J., Holmes A.L., Dawson D. The relationship between slow-wave activity, body temperature, and cardiac activity during nighttime sleep // Sleep. 2001. V.24. P. 343-348.
8. Dijk D-J. Slow-wave sleep, diabetes, and the sympathetic nervous system // PNAS. 2008. V.105. P.1107-1108
9. Everson C.A., Toth L.A. Systemic bacterial invasion induced by sleep deprivation // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2000. V. 278. P. R905-R916.
10. Everson C.A., Wehr T.A. Nutritional and metabolic adaptations to prolonged sleep deprivation in the rat // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.1993. V.264. P.R376-R387;
11. Granger J. P. Maternal and fetal adaptations during pregnancy: lessons in regulatory and integrative physiology // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2002. V. 283. P. R1289-R1292.
12. Guo J.S. et al. Partial sleep deprivation compromises gastric mucosal integrity in rats // Life Sci. 2005.V.77. P. 220-229.
13. Hasler G. et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study // Sleep. 2004. V.27. P. 661-666.
14. Keefer L. et al. An initial report of sleep disturbance in inactive inflammatory bowel disease // J. Clin. Sleep Med. 2006. V. 2. P. 409-416.
15. Knutson K.L, Turek F.W. The U-shaped association between sleep and health: The 2 peaks do not mean the same thing. // Sleep. 2006. V.9. P. 881-889.
16. Kushida C.A. et al. Sleep deprivation in the rat: VI. skin changes // Sleep. 1989. V.12. V.42-46
17. Kuo T.B. et al. Asymmetry in sympathetic and vagal activities during sleep-wake transitions // Sleep. 2008. V.31. P.311-20
18. Lenfant C. The interdependence of sleep and health - a commentary // Metab. Clin. Exp. 2006. V. 55. Suppl 2. P. S50-S53.
19. Levichkina E.V. et al. The use of numerical stochastic modeling for the evaluation of efficiency of cortico-visceral interaction during sleep // J. Sleep Res. 2006. V. 15. Suppl.1. P.168-169.
20. [Marshall L.](#), [Born J.](#) Brain-immune interactions in sleep // [Int. Rev. Neurobiol.](#) 2002. V.52. P93-131
21. Morin C.M., Rodrigue S., Ivers H. Role of stress, arousal, and coping skills in primary insomnia. Psychosom Med. 2003. V.65. P.259-67
22. Opp M.R., Toth, L. A. Neural-immune interactions in the regulation of sleep. Front. Biosci., 2003. V.8. P.d768-d779
23. Orr W.C. Esophageal function during sleep: Another danger in the night // Sleep Med. 2007. V. 8. P.105-106.
24. Pigarev I.N. Neurons of visual cortex respond to visceral stimulation during slow wave sleep // Neuroscience. 1994. V. 62. P.1237-1243.
25. Pigarev I.N. et al. Dynamic pattern of the viscerocortical projections during sleep. Study in New Zealand rabbits // J. Sleep Res. 2004a. V. 13. Suppl. 1. P. 574.
26. Pigarev I. et al. Visceral signals reach visual cortex during slow wave sleep. Study in monkeys // Acta Neurobiol. Exp. 2006. V.66. P.69-73.
27. Pigarev I.N., Almirall H., Pigareva M.L. Cortical evoked responses to magnetic stimulation of macaque's abdominal wall in sleep-wake cycle // Acta Neurobiol. Exp.2008. V.68. P.91-96
28. Pigarev I.N. et al. Causal link between myoelectrical intestinal activity and cortical neuronal firing in sleep // J. Sleep Res. 2004b.V. 13. Suppl.1. P. 575.
29. Pigareva M.L. Interruption of the natural sleep pattern before or during rat's pregnancy increase pup's mortality // J. Sleep Res. 2004. V. 13. Suppl.1. P.576.
30. Ranjbaran Z. et al. The relevance of sleep abnormalities to chronic inflammatory conditions // Inflamm Res. 2007. V.56. P.51-57.

31. Rechtschaffen A., Bergmann B.M. Sleep deprivation in the rat: An update of the 1989 paper // *Sleep*. 2002. V.25. P.18–24.
32. Sassin J.F. et al. Human growth hormone release: relation to slow-wave sleep and sleep- walking cycles // *Science*. 1969. V. 165. P. 513–51.
33. Spiegel K. et al. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes // *J. Appl. Physiol.* 2005. V.99. P. 2008-2019.
34. Taheri S. et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index // *PLoS Med.* 2004. V.1. P. 210-217.
35. Tang Y. et al. Sleep deprivation worsens inflammation and delays recovery in a mouse model of colitis // *Sleep Med.* 2009. doi:10.1016/j.sleep. 2008.12. 009.
36. Van Cauter E. et al. Sleep, awakenings, and insulin like growth factor-I modulate the growth hormone (GH) secretory response to GH-releasing hormone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. V.74. P.1451–1459
37. Vertes R. P. Memory consolidation in sleep: Dream or reality? // *Neuron*. 2004. V. 44. P.135–148.
38. Voloschin L.M, Tramezzani J.H. Milk ejection reflex linked to slow wave sleep in nursing rats // *Endocrinology*. 1979. V.105. P. 1202-1207.
39. Yang C.C.H. et al. Relationship between electroencephalogram slow-wave magnitude and heart rate variability during sleep in rats // *Neurosci. Lett.* 2003. V.336. P. 21–24.
40. Zimmerman J. Extraintestinal symptoms in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases: nature, severity, and relationship to gastrointestinal symptoms // *Dig. Dis. Sci.* 2003. V. 48. P.743–749.
41. Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications // *Cell Mol. Life Sci.* 2007. V. 64. P. 1174–1186.

## **БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА, КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СНА И БОДРСТВОВАНИЯ**

*Русакова И.М.*

*Факультет фундаментальной медицины  
МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия  
e-mail: [ilrus@mail.ru](mailto:ilrus@mail.ru)*

## **PARKINSON DISEASE AS A MODEL FOR STUDING SLEEP/WAKE DISTURBANCES**

*Rusakova I.M.*

*Faculty of fundamental medicine of  
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

Болезнь Паркинсона (БП) является распространенным экстрапирамидным заболеванием (150-200 случаев на 100.000 населения), двигательные нарушения при ней представлены гипокинезией, мышечной ригидностью и тремором покоя. В последнее годы внимание западных ученых направлены на изучение недвигательных симптомов БП, таких как депрессия, снижение когнитивных функций, вегетативные расстройства, а также нарушения сна и дневная сонливость. Интересно, что немоторные нарушения (в том числе, нарушения ночного сна, нарушения поведения в фазу быстрого сна и избыточная дневная сонливость) могут возникать раньше двигательных симптомов, являясь предшественниками болезни.

### **Нарушения сна при БП**

С точки зрения сомнологии БП является интересной моделью, позволяющей изучать изменения в цикле сон-бодрствование при нарушении дофаминовой регуляции. Помимо этого, отсутствие связи степени дневной сонливости с выраженностью диссомнических расстройств, делает эту патологию интересной моделью для изучения причин и механизмов развития дневной сонливости. Однако при изучении нарушений сна и бодрствования на модели БП возникает ряд проблем, вызванных влиянием пожилого возраста больных (пик болезни приходится на 60-65 лет), двигательных (трудности при поворотах в кровати, тремор и дискинезии, препятствующие засыпанию и т.д.) и недвигательных (депрессия, деменция, никтурия) симптомов, а также неспецифичностью дегенеративного процесса, который может затрагивать не только дофаминергических центры.

До 98% пациентов с БП имеют те или иные расстройства сна. У больных с БП значительно снижены общее время сна и эффективность сна (отношение времени сна ко времени нахождения в кровати). К снижению общего времени сна приводят трудности с засыпанием, ранние утренние

пробуждения, но наиболее распространенным нарушениям сна являются частые ночные пробуждения, приводящие к значительной фрагментации сна.

К нарушению структуры сна приводят встречающиеся чаще, чем в общей популяции, нарушения дыхания во сне, синдром беспокойных ног и периодические движения конечностей. Распространены нарушения фазы парадоксального сна: примерно треть больных жалуется на ночные кошмары и галлюцинации, также примерно у трети больных выявляется нарушение поведения в фазу быстрого сна (НПФБС). При НПФБС происходит нарушение механизмов, ответственных за мышечную атонию во время парадоксального сна, и больной, как кошка Жуве, начинает демонстрировать свои сновидения. Часто наблюдается агрессивное поведение, пациент бьет руками и ногами, издает какие-то звуки или говорит. НПФБС может встречаться изолированно, но частота его среди больных с БП и рядом других нейродегенеративных заболеваний значительно выше. Более того, было показано, что у пациентов с изолированным НПФБС в будущем развивается одно из этих нейродегенеративных заболеваний. То есть оно может являться предвестником БП [21]. Кроме того, у пациентов с БП и НПФБС двигательные нарушения прогрессируют быстрее, чаще развивается деменция [25].

#### **Динамика двигательных симптомов во сне**

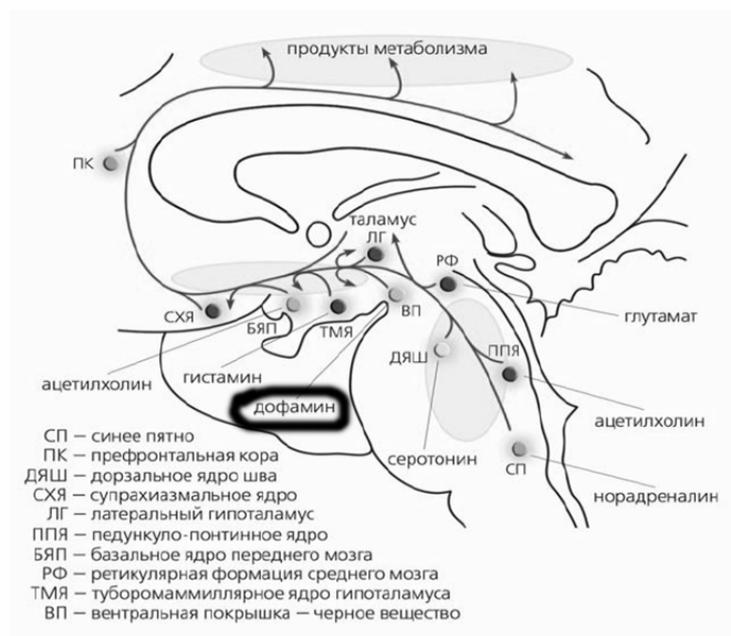
Особенностью двигательных нарушений при БП является их динамика во время, после и при депривации ночного сна. Тремор покоя исчезает перед началом сна, во многих случаях как раз перед исчезновением альфа-ритма на ЭЭГ и не возобновляется на протяжении всего сна. Тремор появляется во время пробуждений, микропробуждений, крупных движений и при смене стадий сна [22]. Также он может появляться в начале и конце парадоксального сна и при быстрых движениях глаз [13]. Вероятно, другие двигательные нарушения во время сна тоже меняются (брадикинезия, мышечная ригидность), но проверить это невозможно. Интересным является факт, что во время эпизодов НПФБС наблюдается полное восстановление нарушенных двигательных функций (снижение или полное исчезновение брадикинезии, тремора или гипофонии) [7]. По некоторым данным депривация сна может приводить к улучшению некоторых двигательных нарушений. После депривации сна в течение одной ночи отмечается уменьшение ригидности, брадикинезии, нарушений позы и походки в течение 2 недель [3]. Почти у половины больных наблюдается улучшение двигательной симптоматики после ночного сна [11].

#### **Роль дофамина в регуляции сна и бодрствования**

Участие дофамина в регуляции цикла сон-бодрствования до конца не выяснено. По одним данным средняя частота разрядки нейронов этих областей в бодрствовании и различных фазах сна не отличается, что говорит об отсутствии влияния дофамина на регуляцию основных состояний человека и животных [24; 22].

С другой стороны по наиболее признанной точке зрения дофамин участвует в поддержании бодрствования. В пользу этой гипотезы говорит увеличение активности дофаминовых нейронов во время бодрствования и активаций, а также значительное повышение внеклеточного уровня дофамина в полосатом теле и префронтальной коре во время бодрствования по сравнению со сном [16; 18]. Дофаминергические центры расположены в вентральной покрышке моста и компактной части черной субстанции (гибель нейрона этой области приводит к развитию БП), которые являются областями, участвующими в поддержании бодрствования (рис.1). Еще одним дофаминергическим центром бодрствования, вероятно, является вентральное околотоводопроводное серое вещество, разрушение которого у крыс приводит к увеличению продолжительности медленного и парадоксального сна [18].

### "Центры бодрствования" в головном мозге человека



**Рис. 1.** Центры бодрствования. На схеме поперечного среза головного мозга человека изображены центры поддержания бодрствования, а также соответствующие пути передачи и участвующими в них медиаторы. Эти центры активируют таламо-кортикальные, гипоталамо-кортикальные и базально-кортикальные тракты. Выделены дофаминергические центры вентролатеральная покрышка моста и компактная часть черной субстанции. Иллюстрация взята из работы Ковальзон В.М. Обучение и сон // Природа. 2009. №7. С.3-11.

Вероятно, дофамин участвует также в поддержание парадоксального сна. Во время этой фаз сна увеличивается активность дофаминергических нейронов [5; 16]. При создании повышенного уровня внеклеточного дофамина (путем нокаутирования мышей по гену транспортера обратного захвата дофамина) в гиппокампе возникают разряды, похожие на возникающие во время парадоксального сна без развития мышечной атонии и исчезающие при введении антагониста дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов — галоперидола. При значительном снижении содержания дофамина

(нокаутирование того же гена + введение ингибитора синтеза дофамина) у мыши полностью исчезает фаза парадоксального сна, а в гиппокампе возникают медленные волны, этот эффект устраняется D2-агонистами, а D1-агонисты на него не влияют [9].

### **Дофаминергические препараты, их влияние на сон и бодрствование**

Селективные агонисты дофаминовых D1-рецепторов увеличивают время бодрствования и снижают время сна. Агонисты дофаминовых D2-рецепторов (апоморфин, бромокриптин, квинпирол), D3-рецепторов (прамипексол) и D4-рецепторов оказывают двойные дозозависимые эффекты. При введении в малых дозах они снижают время бодрствования и увеличивают время медленного и парадоксального сна, а при введении в больших дозах действуют противоположно [12].

Прием подобранных доз дофаминергических препаратов у пациентов с БП приводит к нормализации ночного сна за счет подавления ночной двигательной симптоматики (невозможности повернуться в кровати, ночной ригидности, ночного тремора). Кроме того, препараты агонистов дофаминовых рецепторов и леводопы (предшественника дофамина) могут влиять на последующие бодрствование напрямую.

Как показывают клинические исследования, все дофаминергические препараты вызывают повышенную дневную сонливость, хотя наибольший данный эффект у агониста D3-рецепторов - прамипексола. Вероятно, терапевтические дозы препаратов соответствуют малым дозам при физиологических экспериментах (см. выше). Прием агонистов дофаминовых рецепторов также приводит к возникновению внезапных дневных засыпаний («атак» сна). Внезапные дневные засыпания развиваются, как правило, на пике концентрации этих препаратов в крови [19].

### **Синдром беспокойных ног**

Еще одним интересным феноменом, возникающим вероятно, вследствие недостатка дофамина является синдром беспокойных ног (СБН). Эта патология является сенсомоторным нарушением. Пациенты жалуются на неприятные (жжение, покалывание, бегание мушек), а иногда и болезненные ощущения, чаще развивающиеся в ногах, но могут быть также вовлечены руки и туловище. Эти ощущения чаще возникают вечером и ночью во время расслабленного бодрствования, отхода ко сну и уменьшают или практически исчезают при движении [4].

Приводит это к тому, что пациент испытывает трудности с засыпанием, потому что, как только он ложится, в кровать у него появляются неприятные ощущения, и он вынужден двигать ногами или даже вставать, чтоб пройтись. И даже когда удается заснуть – сон неполноценен, так как синдрому беспокойных ног всегда сопутствуют периодические движения конечностей. Периодические движения конечностей – это произвольные движения, как

правило, ногой, варьирующие от движения большого пальца до движения всей ногой, приводящие к частым активациям и пробуждениям.

Почему же СБН связывают с патологией дофаминовой системы? Конкретной патологии дофаминергической системы при СБН не обнаружено, есть только косвенные данные. Была показана гиперсенсбилизация пациентов к леводопе, которая в большей степени, чем в контрольной группе снижала уровень пролактина и увеличивала уровня гормона роста (что является одним из действий дофамина) [15]. При СБН ниже концентрация метаболитов дофамина, чем в контроле, кроме того, она ниже вечером, чем утром [10]. Из пяти генов, участвующих в наследовании СБН выявлено, из них минимум один, связан с дофаминергической передачей.

СБН чаще возникает при недостатке железа (в том числе у беременных) и при ряде неврологических патологий (в том числе БП). Доказано, что снижение уровня железа приводит к СБН, а недостаток железа может приводить к нарушению обмена дофамина. В пользу этого говорят следующие факты: Железо распространено в головном мозге неравномерно, больше всего его в дофаминергических областях, в частности в стриатуме и черной субстанции, железо является ко-фактором для тирозин-гидроксилазы (фермента, необходимого для синтеза дофамина) и входит в состав D<sub>2</sub>-рецепторов [4].

О важной роли дофамина в развитии СБН неопровержимо свидетельствует, то, что эта проблема полностью уходит при приеме агонистов дофаминовых рецепторов.

#### **Дневная сонливость**

Отдельно хотелось бы рассмотреть гиперсомнические проявления при БП, к которым можно отнести избыточную дневную сонливость и «атаки» сна. До половины больных с БП испытывают избыточную дневную сонливость. Помимо этого, у пациентов наблюдается внезапные дневные засыпания, в том числе, и во время активной деятельности не сопровождающиеся предшествующей дневной сонливостью, так называемые «атаки» сна. Ведутся споры, являются ли «атаки» сна проявлениями дневной сонливости или отдельными феноменами. Большинство исследователей склоняются к тому, что из-за амнестического эффекта сна больной не помнит, что засыпание возникло на фоне предшествующей сонливости. В пользу этого говорит тот факт, что, несмотря на отрицание предшествующей сонливости, пациенты с возникающими «атаками» сна отличаются высоким баллом по эпвортской шкале сонливости [19].

Кажется очевидным, что дневная сонливость обусловлена нарушением ночного сна, однако далеко не все работы изучающие связь этих двух феноменов приходят к соответствующим выводам. В одном случае не было обнаружено корреляции степени сонливости (у предварительно отобранных пациентов с избыточной дневной сонливостью) с качеством ночного сна и

выраженностью нарушений сна (продолжительностью сна, эффективностью сна, индексом активаций, апноэ-гипопноэ индексом и индексом периодических движений конечностей) [1]. А по данным Rye D.V. et al., 2000 [20] связь была обратной: Меньший латентный период сна по данным множественного теста латенции сна, т.е. большая сонливость, была ассоциирована с более высокой продолжительностью и эффективностью сна, а также с меньшей представленностью 1 стадии и меньшим латентным периодом ночного сна. То есть те пациенты, которые лучше спали ночью, имели и большую сонливость (быстрее засыпали) днем.

Если сонливость при БП обусловлена не нарушениями сна, то тогда чем? Как описано выше к дневной сонливости может приводить прием дофаминергических препаратов. Но это, вероятно, является не единственной причиной. БП – нейродегенеративное заболевание, при котором специфичным является разрушение компактной части черной субстанции (одного из центров бодрствования и это также возможная причина дневной сонливости). Однако нейродегенерация может затрагивать и другие области. Нарушение поддержания сна и бодрствования при БП похоже на таковые при нарколепсии (см. Табл. 1), что позволило выдвинуть гипотезу о нарколепсия-подобном механизме сонливости при паркинсонизме.

Для БП характерны (помимо вышеперечисленных) нарушения быстрого сна, в виде ярких и кошмарных сновидений и НПФБС.

В патогенезе нарколепсии лежит гибель нейронов, синтезирующих орексин. Эти нейроны ответственны за деполяризацию (активацию) нейронов голубого пятна. При их разрушении норадренергические нейроны этого образования могут затихать не только в парадоксальном сне, как это должно быть в норме, но и во время бодрствования, вызывая проявления нарколепсии, которые по своей сути представляют вклинивания эпизодов быстрого сна. Например, катаплексия и сонный паралич являются проявлением мышечной атонии, характерной для этой фазы сна, а гипноагические и гипноампические галлюцинации – вклиниванием в бодрствование онейроидного (сновидческого) «мышления» [17].

Все вышеперечисленные сходства подтолкнули ученых искать гибель орексиновых нейронов и снижения уровня орексина у пациентов с БП. И в ряде работ было показано снижение количества орексиновых нейронов в гипоталамусе при аутопсии, а также снижение уровня гипокретина в спинномозговой жидкости [2; 8; 14]. В то же время, для развития нарколепсии необходима гибель по крайней мере 80% нейронов, а обнаружена была только 40%-гибель. При нарколепсии с катаплексией гипокретин в спинномозговой жидкости не определяется вообще или быть ниже 200 пг/мл, снижение уровня гипокретина у пациентов с БП незначительно. С другой стороны отсутствие снижения гипокретина может наблюдаться при нарколепсии без катаплексии. Таким образом, гипотеза о

нарколепсия-подобном механизме развития сонливости при БП остается спорной.

**Табл.1.** Сравнение симптомов нарколепсии с нарушениями сна и бодрствования при БП\*.

| Симптомы нарколепсии                                   | Болезнь Паркинсона  | Нарколепсия   |
|--|---|---|
| Дневная сонливость                                     | Часто сильная. «Атаки» сна, больной может засыпать даже во время активной деятельности (за рулем, приготовление пищи)                               | Сильная, приводящая к императивным (возникновению которых пациент не может сопротивляться) засыпаниям даже в условиях активной деятельности (на работе, за рулем)                       |
| Нарушение ночного сна                                  | Фрагментация сна. Снижение общего времени сна.  | Фрагментация сна  |
| Галлюцинации   | Встречаются в 1/3 случаев, возникновение связывают с приемом агонистов дофаминовых рецепторов, являются прогностическим признаком развития психозов | Гипнагогические (при засыпании) и гипноампические (при пробуждении). Отличны по сюжету от галлюцинаций при психозах. При нарколепсии никогда не бывает психозов.                        |
| Катаплексия  | Не встречается  | Резкая утрата мышечного тонуса, чаще в ответ на положительные или отрицательные эмоции. По ее наличию или отсутствию нарколепсию делят на нарколепсию с катаплексией и без катаплексии. |
| Катаплексия пробуждения и засыпания («сонный паралич») | Не встречается, может быть спутана с гипо-/акинезией «off»-периода  | Не возможность пошевелиться при пробуждении или засыпании.  |
| При полисомнографическом исследовании                  | Фрагментация сна, иногда трудности с засыпанием.  | Фрагментация сна, быстрое засыпание, сниженная латенция парадоксального сна   |
| При проведении множественного теста латенции сна       | Встречаются пациенты с развитием быстрого сна в первые 15 минут в 2 и более случаях и сниженной латенцией ко сну                                    | Из 4 дневных укладываний в постель минимум 2 начинаются с фаз быстрого сна, время засыпания менее 8 минут   |

\* - для постановки диагноза нарколепсии не обязательно присутствие всех симптомов: катаплексия, галлюцинации и сонный паралич могут отсутствовать.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Arnulf I., Leu S., Oudiette D. // *Curr Opin Neurol*. 2008. Vol.21. №4. P.472-7.
2. Baumann C., Ferini-Strambi L., Waldvogel D., Werth E., Bassetti Cl. // *J Neurol*. 2005. №2. P.139-45.
3. Bertolucci P.H., Andrade L.A., Lima J.G., Carlini E.A. // *Arq Neuropsiquiatr*. 1987. Vol.45. № 3. P.224-30.
4. Chaudhuri R., Ferini-Strambi L., Rye D. *Restless Legs Syndrome*. Oxford: Oxford university press, 2009. p.88.
5. Dahan L., Astier B., Vautrelle N., Urbain N., Kocsis B., Chouvet G. Prominent // *Neuropsychopharmacology*. 2007. Vol.32. №6. p.1232-41.
6. Datta S, Maclean RR. // *Neurosci Biobehav Rev*. 2007. Vol.31. №5. p.775-824.
7. De Cock V.C., Vidailhet M., Leu S., Texeira A., Apartis E., Elbaz A., Roze E., Willer J.C., Derenne J.P., Agid Y., Arnulf I. // *Brain*. 2007. Vol.130. №2. p. 450-6.
8. Drouot X., Moutereau S., Nguyen J.P., Lefaucheur J.P., Créange A., Remy P., Goldenberg F., d'Ortho M.P. // *Neurology*. 2003. №4. p. 540-3.
9. Dzirasa K., Ribeiro S., Costa R., Santos L.M., Lin S.C., Grosmark A., Sotnikova T.D., Gainetdinov RR, Caron MG, Nicolelis MA. // *J Neurosci*. 2006. Vol. 26. №41. p.10577-89.
10. Earley CJ, B Barker P, Horská A, Allen RP. // *Sleep Med*. 2006. Vol.7. №5. p. 458-61.
11. Factor S.A., McAlarney T., Sanchez-Ramos J.R., Wiener W.J. // *Movement disorders*. 1990. Vol.5. p. 280-285.
12. Fernandez H.H. // *CNS*. 2008. Vol.13. p.34-5.
13. Fertl E., Auff E., Doppelbauer A., Waldhauser F. // *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1993. Vol.5. №3. p. 227-34.
14. Fronczek R., Overeem S., Lee S.Y., Hegeman I.M., van Pelt J., van Duinen S.G., Lammers G.J., Swaab D.F. // *Neurology*. 2005. Vol.65. №1. p.147-9.
15. Garcia-Borreguero D., Larrosa O., Granizo J.J., de la Llave Y., Hening W.A.. // *Sleep*. 2004. Vol.27. №4. p. 669-73.
16. Maloney K.J., Mainville L., Jones B.E // *European Journal of Neuroscience*. 2002. Vol.15. p. 774–778.
17. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, Vankova J, Black J, Harsh J, Bassetti C, Schrader H, Nishino S. // *Arch Neurol*. 2002. Vol.59. p.1553-1562.
18. Monti J.M., Jantos H. // *Prog Brain Res*. 2008. Vol.172. p.625-46.
19. Paus S., Brecht H.M., Köster J., Seeger G., Klockgether T., Wüllner U. // *Mov Disord*. 2003. Vol.18. №6. p. 659-67.
20. Rye D.B., Bliwise D.L., Dihenia B., Gurecki P. // *J Sleep Res*. 2000. Vol.9. №1. p. 63-9.
21. Schenck C., Bundlie S., Mahowald M. // *Sleep*. 2003. Vol.26. p.316.
22. Steinfels G.F., Heym J., Strecker R.E., Jacobs B.L. // *Brain Research*. 1983. p.217–228.
23. Stern M., Roffwarg H., Duvoisin R. // *J Nerv Ment Dis*. 1968. Vol.147. №2. p. 202-10.
24. Trulsson M.E., Preussler D.W. // *Experimental Neurology*. 1984. Vol.83. p.367–377.
25. Vendette M., Gagnon J.F., Décary A., Massicotte-Marquez J., Postuma R.B., Doyon J., Panisset M., Montplaisir J. 2007. Vol.69. №19. p. 1843-9.

## ГОМЕОСТАЗ СНА

*Руцкова Е.М.  
Институт высшей нервной деятельности  
и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия  
e-mail: [li-za-za@yandex.ru](mailto:li-za-za@yandex.ru)*

## SLEEP HOMEOSTASIS

*Rutskova E.M.  
Institute of Higher Nervous Activity/Neurophysiology,  
Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

Гомеостаз – свойство всех систем, в особенности живых организмов, сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия. Концепция гомеостаза появилась благодаря работе двух ученых. Клод Бернар в 19 веке сформулировал положение о постоянстве внутренней среды (*milieu interieur*). Уолтер Кэннон, взяв это положение за основу, создал концепцию гомеостаза и ввел одноименный термин.

Александр Борбели, швейцарский фармаколог и сомнолог, распространил принцип гомеостатической регуляции на такой физиологический процесс, как сон. Термин «гомеостаз сна» впервые появился в его работе в 1980 г. [5]. Гомеостатические механизмы противодействуют отклонениям физиологических параметров от среднего «контрольного уровня». Существует регуляторная система, позволяющая организму скомпенсировать недостачу сна или его излишек. Она усиливает склонность к засыпанию, если сон был сокращен или вовсе отсутствовал, или снижает ее в ответ на появление избыточного сна.

Еще в 1930-х гг. в исследованиях сна у человека было показано, что степень превалирования медленных волн в электроэнцефалограмме (ЭЭГ) во время сна отражает его глубину (интенсивность). На протяжении ночи этот параметр ЭЭГ и порог пробуждения демонстрируют одинаковую тенденцию: высокие в начальной части сна и затем постепенно уменьшаются [3]. У человека медленные волны (дельта активность) в ЭЭГ доминируют в стадиях 3 и 4 медленного сна, объединенных под термином «*slow wave sleep*» (*SWS*), или *delta-sleep*. Было предложено использовать его и для обозначения части *nonREM* (*NREM*) сна у животных, характеризующейся преобладанием медленных волн в ЭЭГ. В сомнологической литературе вместо термина «дельта-активность», который обозначает активность в ЭЭГ в частотном диапазоне примерно от 0.5 до 4.5 Гц, часто употребляется выражение «*slow wave activity*» (*SWA*).

В исследованиях на крысах были описаны вариации различных параметров ЭЭГ *NREM* сна в течение дня (у ночных животных в дневном периоде сконцентрирована бóльшая часть суточного сна). Оказалось, что уровень *SWA* максимален в начале дня (где сосредоточен *SWS*) и затем постепенно уменьшается [4;18]. Подобное распределение *SWS* во время сна показано и для обезьян [11;17]. Создавалось впечатление, что такое поведение отдельных параметров *NREM* сна может отражать протекание каких-то гипотетических процессов восстановления, потребность в которых появляется во время бодрствования. Они запускаются сразу после погружения в сон и постепенно ослабевают по ходу его развития. С этой точки зрения, такая тенденция указанных электрофизиологических параметров должна была бы становиться более яркой вследствие вынужденного продления периода бодрствования. В работах с применением депривации сна в качестве главного последствия ее воздействия на характеристики *NREM* сна было отмечено увеличение длительности *SWS* [4]. Причем после 24-часовой депривации увеличение было больше, чем после 12-часовой. Этот эффект был также показан для человека [впервые 2], кошек [22] и собак [20]. В дальнейших исследованиях на крысах с применением депривации сна разной длительности (от 3 до 24 часов) зависимость мощности *SWA* во время сна от продолжительности предшествующего бодрствования была описана более подробно. Чем дольше животное бодрствовало, тем больше был уровень мощности *SWA* в момент погружения в глубокий сон [21]. После депривации сна также наблюдается увеличение амплитуды ЭЭГ во время *SWS* и длительности всей фазы *NREM* сна (показано на крысах [21] и кроликах [16]), однако четкую зависимость значений этих параметров от продолжительности депривации выделить не удавалось.

Итак, было показано, что мощность *SWA* во время *NREM* сна с большой точностью отражает «предысторию» в цикле сон-бодрствование (является функцией продолжительности предшествующего периода бодрствования). Кроме того, уровень мощности *SWA* является коррелятом интенсивности *NREM* сна, как бы дополнительного «измерения» наряду с длительностью этой фазы. Интенсивность сна – это центральное понятие в концепции гомеостаза сна. Считается, что компенсация дефицита сна происходит, главным образом, путем повышения интенсивности сна, а не увеличения его длительности. Например, после 24-часовой депривации сна количество *SWS* увеличивается, притом, что продолжительность *NREM* уменьшается [4]. Таким образом, *SWA*, похоже, является подходящим физиологическим индикатором гомеостаза сна.

На основании таких данных А.Борбели постулировал существование гомеостатического фактора сна *S* (фактор давления сна), нарастающего во время бодрствования и снижающегося во время сна [5] (рис. 1). С течением сна уровень мощности *SWA* падает чрезвычайно стремительно, и поведение

процесса  $S$  во время сна было описано экспоненциальной функцией (позже форма кривой была несколько скорректирована) [6;7]. Во время бодрствования предполагался рост тенденции к засыпанию, который первоначально количественно описали на базе опытов с применением депривации сна [8;12]. Для людей оценивать уровень  $SWA$  во время сна, следующего за периодами бодрствования различной длительности, оказалась очень удобно в экспериментах с коротким дневным сном (*nap*). Было показано, что чем позже в течение дня засыпает человек, тем больше  $SWS$  содержит этот сон [14;15]. Если уровень мощности  $SWA$  в эпизоде дневного сна отобразить как функцию времени начала этого эпизода, можно увидеть, что на протяжении дня этот параметр монотонно растет. Полученная кривая, отражающая динамику процесса  $S$  в бодрствовании, хорошо описывается экспоненциальной функцией с насыщением [13]. Проведение подобных опытов наглядно демонстрирует, как эпизод дневного сна способствует снижению давления сна: во время сна следующей далее ночи в ЭЭГ наблюдается уменьшение мощности дельта-активности [23].

Согласно двупроцессной модели регуляции сна, предложенной первоначально для описания регуляции сна у крыс [5;8], гомеостатический процесс  $S$  взаимодействует с циркадным процессом (процесс  $C$ ), независимым от цикла сон-бодрствование. Гомеостатический механизм регулирует интенсивность сна, а циркадный – распределение сна в сутках. Различные аспекты регуляции сна у людей были заложены в качественную версию двупроцессной модели [7]. Детально разработанная версия с математическим описанием процессов была предложена позже [12]. В дальнейшем модель претерпевала изменения и уточнения по ходу получения новых экспериментальных данных, однако ее основы, заложенные А.Борбели, остались неизменны, и в настоящее время двупроцессная модель – самая распространенная модель регуляции сна. Основное содержание модели отражено на рис. 2. Динамика гомеостатического процесса  $S$  отражает нарастание давления сна во время бодрствования и спад глубины сна по мере его развития. Величина  $S$  изменяется между значениями двух процессов  $C$ , управляемых одним циркадным пейсмейкером и отражающих пороги засыпания и пробуждения. Склонность к засыпанию высока, когда величина процесса  $S$  превышает верхний порог (порог засыпания). Склонность к пробуждению высока, когда процесс  $S$  становится меньше величины нижнего процесса  $C$  (порог пробуждения).

В процессе эволюции первым появляется циркадный ритм покой-активность, который является главным ритмом, определяющим поведение животных. Затем на его фоне возникает цикл сон-бодрствование (у низших животных не удается выявить состояние сна на основании общепринятых электрофизиологических критериев). Циркадный ритм в норме синхронизирован с циклом свет-темнота, и, таким образом, делает возможным приспособление организма к периодически изменяющимся

условиям окружающей среды. Однако такая жесткая регуляция поведения кажется ограниченной с точки зрения соответствия сиюминутным потребностям организма. Появление дополнительного ритма сон-бодрствование может представлять собой некоторое освобождение от подобных ограничений. При этом, согласно гомеостатической концепции, адаптивная ценность сна состоит, скорее, не в более гибком тайминге, а в наличии дополнительного измерения – интенсивности.

Появление двухпроцессной модели послужило толчком к проведению многочисленных исследований, направленных на проверку ее способности предсказывать результаты экспериментов, а также объяснять уже известные феномены. В то время как регуляция *NREM* сна интенсивно моделировалась, мало что было сделано относительно раскрытия механизмов регуляции *REM* сна. Усилия большинства ученых были сфокусированы на идентификации структур мозга, нейронных сетей и транзиттеров, вовлеченных в генерацию *NREM* и *REM* сна. И лишь в немногих работах предпринимались попытки вскрыть возможные механизмы ультрадианной периодической смены этих двух фаз (см. ссылки в [19]). Так, одной из идей стало представление о регуляции длительности и частоты появления *REM* сна как об эпифеномене гомеостатической регуляции *NREM* сна. Согласно противоположной точке зрения, существует гомеостатическая регуляция *REM* сна, и она независима от регуляции *NREM* сна. В пользу этой гипотезы говорят результаты экспериментов с применением депривации сна. Так, селективная депривация *REM* сна приводит к росту «давления *REM* сна», которое проявляется в увеличении количества манипуляций, необходимых для предотвращения его развития в ходе депривации. В опытах с депривацией сна (в том числе селективной депривацией *REM* сна) возникновение отдачи *REM* сна в период восстановления – один из самых общих феноменов. В некоторых работах также показано, что увеличение длительности *REM* сна во время отдачи пропорционально величине его потери при депривации, но, в то же время меньше, чем нужно для полной компенсации. Этот эффект, однако, может быть следствием того, что наблюдения отдачи проводились недостаточно долго. Так, например, показано, что у крыс после неселективной депривации сна основная отдача как для *REM*, так и для *NREM* сна приходится на первый восстановительный день, однако, присутствует и на второй день. ЭЭГ-коррелят гомеостаза *REM* сна пока не найден, и на сегодняшний день можно сказать, что отдача этой фазы сна состоит только в увеличении ее продолжительности. Иными словами, в отличие от *NREM* сна для *REM* сна отсутствует понятие «интенсивность», и его регуляция, возможно, является менее эффективной.

При проведении неселективной депривации сна сразу после ее завершения наблюдается отдача *SWS*, отдача *REM* сна происходит позже. При проведении селективной депривации *REM* сна, отдача наблюдается в то время, когда давление *NREM* сна мало или гораздо меньше, чем давление

*REM* сна [1;9;10]. Это может свидетельствовать в пользу того, что *SWS* имеет приоритет перед *REM* сном при восстановлении. Интересным является также то, что при проведении селективной депривации *REM* сна без затрагивания уровня *SWS* вместе с ростом числа попыток развития этой фазы наблюдается увеличение представленности дельта волн в ЭЭГ в сохранившихся ее эпизодах [19].

Как бы то ни было, различные параметры *NREM* и *REM* сна, отражающие наличие гомеостатической компоненты в регуляции цикла сон-бодрствование, у разных видов демонстрируют схожую динамику под воздействием тех или иных факторов, что может послужить нам подсказкой в поиске функций сна.

## БИБЛИОГРАФИЯ

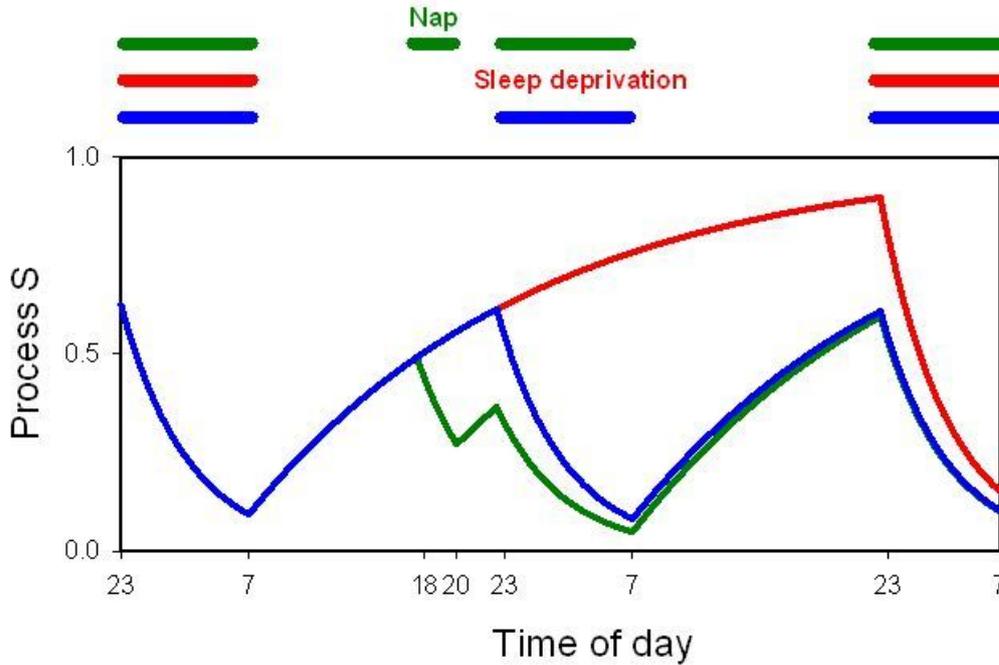
1. Beersma D.G., Dijk D.J., Blok C.G., Everhardus I.: REM sleep deprivation during 5 hours leads to an immediate REM sleep rebound and to suppression of non-REM sleep intensity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 1990, 76(2), 114-22.
2. Berger R.J., Oswald I.: Effects of sleep deprivation on behaviour, subsequent sleep, and dreaming, *J Ment Sci*, 1962, 108, 457-465.
3. Blake H. & Gerard R.W.: Brain potentials during sleep. *Am J Physiol*, 1937, 119, 692-703.
4. Borbély A.A. and Neuhaus H.U. Sleep deprivation: Effects on sleep and EEG in the rat. *J comp Physiol*, 1979, A 133, 71-87.
5. Borbély A.A. Sleep: circadian rhythm versus recovery process. In: Koukkou M., Lehmann D. and Angst J. (Eds.) *Functional states of the brain: their determinants*. Elsevier, Amsterdam, 1980, 151-161.
6. Borbély A.A., Baumann F., Brandeis D., Strauch I. and Lehmann D.: Sleep deprivation; effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 1981, 51, 483-493.
7. Borbély A.A.: A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*, 1982, 1, 195-204.
8. Borbély A.A.: Sleep regulation: circadian rhythm and homeostasis. In: *Current topics in Neuroendocrinology. Vol. 1: Sleep. Clinical and experimental aspects*. Eds: D. Ganten and D. Pfaff, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1982, 83-103.
9. Brunner D.P., Dijk D.J., Borbely A.A.: Repeated partial sleep deprivation progressively changes in EEG during sleep and wakefulness. *Sleep*, 1993, 16(2), 100-113.
10. Brunner D.P., Dijk D.J., Tobler I., Borbely A.A.: Effect of partial sleep deprivation on sleep stages and EEG power spectra: evidence for non-REM and REM sleep homeostasis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1990, 75(6), 492-499.
11. Crowley T.J., Kripke D.F., Halberg F., Pegrarn G.V., Schildkraut J.J.: Circadian rhythms of *Macaca mulatta*: sleep, EEG, body and eye movement, and temperature. *Primates*, 1972, 13, 149-168.
12. Daan S., Beersma D.G.M. and Borbély A.A.: Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol*, 1984, 246 R161- R183.
13. Dijk D.J.: EEG slow waves and sleep spindles: windows on the sleeping brain. *Behav Brain Res* 69, 1995, 109-116.
14. Knowles J.B., MacLean A.W., Brunet D. & Coulter M.: Nap-induced changes in the time course of process S. Effects on nocturnal slow wave activity. In: *Sleep '90*. Eds: J. Horne, Pontenagel Press, Bochum, Germany, 1990, 68-70.
15. Maron L., Rechtschaffen A. & Wolpert E.A.: Sleep cycle during napping. *Arch Gen Psychiatry*, 1964, 11, 503-507.

16. Pappenheimer J.R., Koski G., Fencl V., Karnovsky M.L., Krueger J.: Extraction of sleep-promoting factor S from cerebrospinal fluid and from brains of sleep-deprived animals. *J Neurophysiol*, 1975, 38, 1299-1311.
17. Reite M.L., Rhodes J.M., Kavan E., Adey W.R.: Normal sleep patterns macaque monkey. *Arch Neurol*, 1965, 12, 133-144.
18. Rosenberg R.S., Bergmann B.M., Rechtschaffen A.: Variations in slow wave activity during sleep in the rat. *Physiol Behav*, 1976, 17, 931-938.
19. Shea J.L., Mochizuki T., Sagvaag V., Aspevik T., Bjorkum A.A. and Datta S.: Rapid eye movement (REM) sleep homeostatic regulatory processes in the rat: Changes in the sleep-wake stages and electroencephalographic power spectra. *Brain Res*, 2008, 5, 1213, 48-56.
20. Takahashi Y., Ebihara S., Nakamura Y., Takahashi K.: Temporal distributions of delta wave sleep and REM sleep during recovery sleep after 12-h forced wakefulness in dogs; similarity to human sleep. *Neurosci Lett*, 1978, 10, 329-334.
21. Tobler I., Borbély A.A.: Sleep EEG in the rat as a function of prior waking. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1986, 64(1): 74-76.
22. Ursin R.: Differential effect of sleep deprivation on the two slow wave sleep stages in the cat. *Acta Physiol Scand*, 1971, 83, 352-361.
23. Werth E., Dijk D.J., Achermann P. & Borbély A.A.: Dynamics of the sleep EEG after an early evening nap: experimental data and simulations. *Am J Physiol*, 1996, 271, R501-R510.

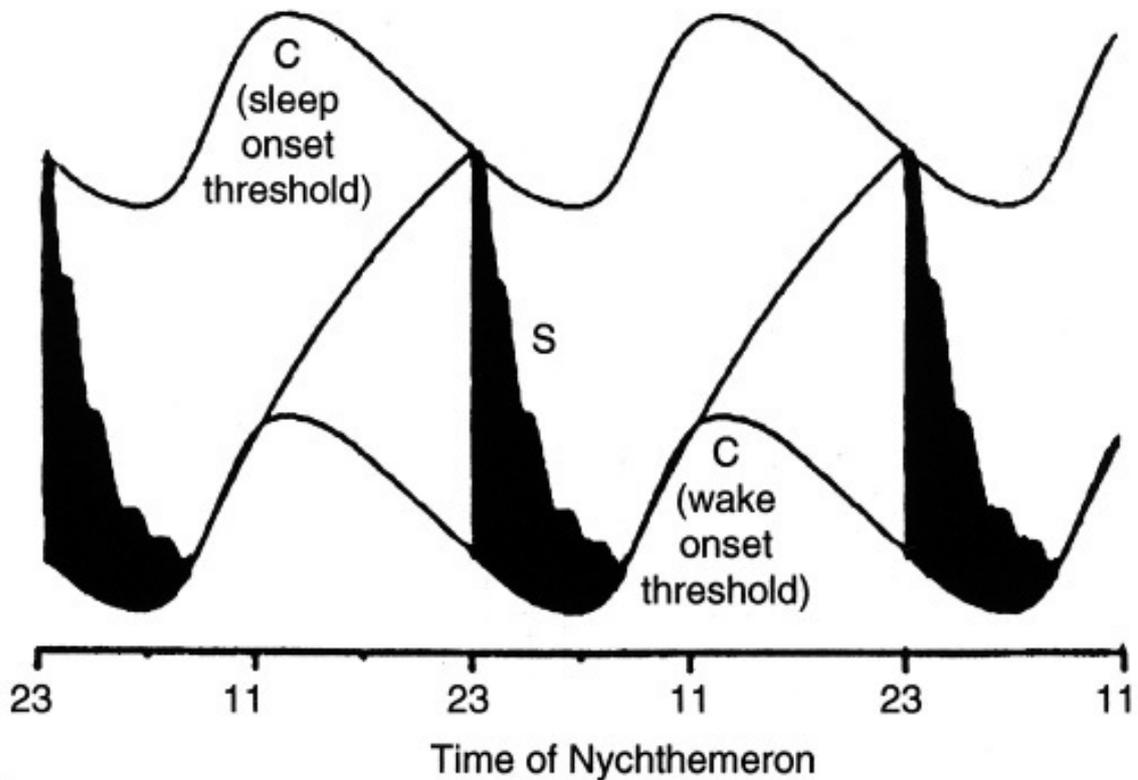
#### **Дополнительная литература**

- Борбели А. Тайна сна (пер. В.М.Ковальзона). «Знание»:М., 1989. (www.sleep.ru)
- Achermann P., Borbély A.A. Simulation of human sleep: ultradian dynamics of electroencephalographic slow-wave activity // *J. Biol. Rhythms*. 1990. V. 5. No. 2. P. 141-157.
- Achermann P., Borbély A.A. Mathematical models of sleep regulation // *Frontiers in Bioscience*. 2003. V. 8. P. 683-693.
- Borbély A.A., Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation // *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4<sup>th</sup> ed. / Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. Elsevier:Amsterdam, 2005. P.405-417.
- Dijk D.-J., Franken P. Interaction of sleep homeostasis and circadian rhythmicity: dependent or independent systems? // *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4<sup>th</sup> ed. / Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. Elsevier: Amsterdam, 2005. P.418-434.
- Huber R; Tononi G; Cirelli C. Exploratory behavior, cortical BDNF expression, and sleep homeostasis // *Sleep*. 2006. V.30. No.2. P.129-139.
- Silver R., LeSauter J. Circadian and homeostatic factors in arousal // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008. V.1129. P.263–274.
- Tononi G., Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis // *Brain Research Bulletin*. 2003. V. 62. P. 143–150.

## РИСУНКИ



**Рис. 1.** Моделирование гомеостатического процесса S. Синий: фон с 8-часовыми эпизодами сна; красный: депривация сна и восстановление после 40 часов вынужденного бодрствования; зеленый: 2-часовой дневной сон (nap) в 18:00 и следующий за ним ночной сон. Горизонтальными полосками над кривыми обозначены эпизоды сна. (Achermann P., Borbély A.A.: Mathematical models of sleep regulation. *Frontiers in Bioscience*, 2003, 1, 683-693)



**Рис. 2.** Двупроцессная модель регуляции сна (версия 1984 г.). (Achermann P., Borbély A.A.: Simulation of human sleep: ultradian dynamics of electroencephalographic slow-wave activity. *J Biol Rhythms*, 1990, 5(2), 141-57.)

## ЗАГАДКА ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФАЗЫ СНА

*Ситникова Е.Ю.*  
*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии*  
*РАН, Москва, Россия*  
*e-mail: [jenia-s@mail.ru](mailto:jenia-s@mail.ru)*

## A MYSTERY OF THE INTERMEDIATE STATE OF SLEEP

*Sitnikova E. Yu.*  
*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology,*  
*Russian Academy of Science, Moscow, Russia*

У млекопитающих и у птиц в цикле сон-бодрствование выделяют три основных стадии: бодрствование, медленный сон и парадоксальный сон (*REM*). Эта классификация учитывает состояние центральной и вегетативной нервной системы, а также характер электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Различия между состояниями сна и бодрствования обусловлены особенностями работы таламуса (главных сенсорных «ворот» головного мозга) и его взаимодействий с неокортексом: синхронизация таламокортикальных взаимодействий во время сна и десинхронизации - во время бодрствования [23].

У человека стадию медленного сна традиционно разделяют на фазы с 1-ой по 4-ую, в соответствии с увеличением глубины сна [16]<sup>2</sup>. Во время сна на ЭЭГ наблюдают последовательную смену характерных форм ритмической активности. Процесс засыпания и переход к 1-ой фазе сна сопровождается модификацией альфа-ритма на ЭЭГ, возникновением низкоамплитудных медленных тета- (4.5-7.5 Гц) и дельта- (1-4 Гц) волн. Во 2-ую фазу сна на ЭЭГ появляются сонные веретена и *K*-комплексы. Сонные веретена – это короткие 0.5-3 сек эпизоды 12–14 Гц осцилляций с характерным постепенным нарастанием и убыванием амплитуды, что придает им форму веретена. *K*-комплексы длятся около 0.5 сек и состоят из негативной острой волны и следующего за ней позитивного компонента. По мере углубления сна сонные веретена постепенно исчезают, и глубокий сон (фазы 3–я и 4–я) характеризуется преобладанием медленных (дельта-) волн.

В отличие от человека, у животных не принято выделять фазы медленного сна [напр., 17]. Структуру цикла сон-бодрствование у животных описывают в рамках системы *Rechtschaffen* и *Kales* [16], принимая во

---

<sup>2</sup> Американская академия медицины сна (*American Academy of Sleep Medicine, AASM*) предложила изменить стандарты, предусмотренные классификацией *A. Rechtschaffen* и *A. Kales* [16] и объединила 3–ю и 4–ю фазы в одну фазу, обозначив её как медленноволновый сон (*SWS*) [12].

внимание *видовые* особенности сна и ритмической активности на ЭЭГ. Одна из первых работ по классификации состояний сон-бодрствование у крыс была проделана *Michel et al.* [14], где авторы выделяли 4 стадии: (i) активное бодрствование («*hypervigilance*») с преобладанием тета-ритма на ЭЭГ и высокой мышечной активности; (ii) бодрствование с/без тета-ритма на ЭЭГ; (iii) медленноволновый сон, характеризующийся дельта волнами и сонными веретенами; (iv) парадоксальный сон, во время которого могли появляться сонные веретена. Более подробная классификация, которая, на наш взгляд, наиболее точно передаёт видовые особенности цикла сон-бодрствование у крыс, была предложена *Gottesmann* (1992). Он выделял 7 фаз: (i) *бодрствование*, сопровождающееся тета-ритмом на ЭЭГ, что соответствует психомоторной активности; (ii) *бодрствование* без тета-ритма в состоянии неподвижности или во время стереотипной двигательной активности; (iii) появление *медленных волн* в коре больших полушарий, что соответствует 1 фазе медленного сна; (iv) появление *сонных веретен*, увеличение их количества и амплитуды по мере углубления сна; (v) *промежуточная фаза сна*, при которой сонные веретена достигают максимальной амплитуды и появляется гиппокампальный тета-ритм; (vi) *парадоксальный сон* при отсутствии движений глазных яблок; (vii) *парадоксальный сон*, сопровождающийся быстрыми движениями глаз.

Особого интереса в этой классификации заслуживает промежуточная фаза сна (*intermediate state of sleep*<sup>3</sup>). Эта непродолжительная фаза является переходом от медленного сна к парадоксальному сну (Рис.1); в течение этого перехода наблюдается диссоциация ритмической активности на ЭЭГ: высокоамплитудные таламо-кортикальные осцилляции (сонные веретена) в сопровождении гиппокампального тета-ритма [9].

На Рисунке 1 показаны два примера ЭЭГ, зарегистрированной у крысы линии *WAG/Rij* во время сна. Для фазы медленного сна характерны синхронизация и появление сонных веретен в лобной и затылочной областях. Фаза медленного сна завершается с появлением ритмической тета-активности в затылочной коре. Следующая за ней промежуточная фаза сна характеризуется синхронизацией и мощными всплесками сонных веретен в лобной коре, при этом затылочная область демонстрирует устойчивый тета-ритм. Сонные веретена в лобной коре достигают максимальной амплитуды и имеют наибольшую длительность непосредственно перед переходом к быстрому (*REM*) сну. Промежуточная фаза сна завершается резким

---

<sup>3</sup> Необходимо различать понятия промежуточная фаза сна млекопитающих («*intermediate state of sleep*» [8;9] и «промежуточный» сон (*intermediate sleep*) амфибий и рептилий, который по определению проф. Кармановой [18], является прототипом «настоящего» сна теплокровных. Хотя возможно, что промежуточная фаза сна современных млекопитающих имеет филогенетическую связь с «промежуточным» сном первых наземных позвоночных.

изменением характера ЭЭГ в лобной коре, когда высокоамплитудное сонное веретено (В) или эпилептический разряд типа пик-волна (А) обрываются, и за ними следует длительный период десинхронизации в лобной коре (в нашем случае REM-сон). Тета-ритм в затылочной области появляется в начале промежуточной фазы и продолжает доминировать на протяжении REM-сна. Таким образом, переход от промежуточной фазы к REM-сну не сопровождается изменениями структуры ЭЭГ в затылочных областях.

Известно, что по мере углубления сна амплитуда сонных веретен во фронто-париетальных областях коры постепенно увеличивается и достигает максимума во время промежуточной фазы сна. Это свидетельствует о высокой степени синхронизации таламо-кортикальной системы и может служить формальным признаком глубокого сна. В то же самое время, дорсальные области гиппокампа генерируют ритмическую тета-активность, которая является атрибутом REM-сна. Несмотря на то, что тета-ритм во время промежуточного сна имеет более низкую частоту, чем во время REM-сна, в обоих случаях тета-ритм имеет общий источник, локализованный в задней медиальной области гипоталамуса (*medial posterior hypothalamus*) [9]. Промежуточная фаза сна – это единственная фаза, во время которой *одновременно* работают две основные осцилляторные системы головного мозга - гиппокампальная (генерирующая тета-ритм) и таламо-кортикальная система (генерирующая альфа осцилляции - сонные веретена и гиперсинхронную эпилептическую активность типа пик-волна). В обычных условиях гиппокампальный тета-ритм не сопровождается таламо-кортикальными осцилляциями, и наоборот. Промежуточная фаза сна, когда гиппокампальный и таламо-кортикальный осцилляторы работают *одновременно*, у здоровых индивидов длится одну или несколько секунд. Увеличение длительности этой фазы и, соответственно, более продолжительная *одновременная* работа этих осцилляторов, представляет потенциальную опасность для поддержания гомеостаза нервных функций и/или может свидетельствовать о серьезной патологии нервной системы.

У крыс с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии (линия *WAG/Rij*) продолжительность промежуточной фазы в три раза выше, чем у здоровых крыс линия *Wistar* (Таблица) [3]. При этом амплитуда и количество сонных веретен у крыс *WAG/Rij* выше, чем у крыс *Wistar*. У здоровых животных переходы от медленного сна к REM-сну в 32.1% случаев не сопровождаются появлением промежуточной фазы, тогда как у крыс с предрасположенностью к абсанс-эпилепсии таких случаев «непосредственного» перехода лишь 2.2%.

Табл.1. Основные характеристики промежуточной фазы сна у крыс с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии (линия WAG/Rij), контрольной линии Wistar и кошек [3;6]. Жирным шрифтом показаны достоверные отличия между эпилептической и неэпилептической линиями крыс

|                           |           | Крысы<br>(Wistar) | Крысы<br>(WAG/Rij)   | Кошки    |
|---------------------------|-----------|-------------------|----------------------|----------|
| Длительность              |           | 2.9 ± 1.0 сек     | <b>8.7 ± 3.0 сек</b> | 1–3 сек  |
| Сонные веретена           | Амплитуда | 308 ± 239 μV      | <b>699 ± 166 μV</b>  | ~ 125 мВ |
|                           | Частота   | 9.7 Гц            | 9.9 Гц               | 13.0 Гц  |
| Гиппокампальный тета-ритм | Частота   | 5.4 Гц            | <b>8.7 Гц</b>        | 3.8 Гц   |

Недавно мы исследовали структуру сонных веретен во время медленного сна и последующей промежуточной фазы сна у крыс линии WAG/Rij (Рис.2). Метод непрерывного вейвлетного анализа ЭЭГ позволил выявить типичную структуру сонного веретена (*spindle wavelet type 1*), характерную для большинства (около 90%) сонных веретен, зарегистрированных во время медленного сна [22]. Около 10 % сонных веретен, подавляющее большинство из которых появлялись во время промежуточной фазы сна, имели атипичную структуру (*spindle wavelet type 2*) и отличались значительными индивидуальными вариациями. Эти атипичные веретена 2 типа имели более сложную форму и могли возникнуть в результате эпилептической трансформации типичной сонных веретен.

Рисунок 2 демонстрирует сонные веретена у крыс (линия WAG/Rij, ЭЭГ лобной коры) в течение разных фаз сна. Во время глубокого сна сонные веретена перемежаются с дельта-волнами. В промежуточную фазу выделяются два типа сонных веретен: первый тип аналогичен веретенам медленного сна, а второй тип - сонные веретена с аномально высокой амплитудной и более сложной формой потенциала внутри веретена (атипичные веретена 2 типа).

Нарушения структуры сна и цикла сон – бодрствование наблюдаются не только в случае абсанс-эпилепсии, но и при других генерализованных формах эпилепсий. Взаимосвязь между особенностями сна и характером эпилептической активности остается малоизученной. При абсанс-эпилепсии эпизоды судорожной активности (комплексы пик-волна на ЭЭГ) возникают в состояниях сниженной физической и умственной активности, таких, как дремота, засыпание, поверхностный сон, и иногда при пробуждении [2;15]. Иными словами, данная форма эпилепсия проявляется при переходе от бодрствования ко сну (реже от сна к бодрствованию) и может быть обусловлена нарушением механизма, контролирующего смену этих двух состояний.

Известно, что таламо-кортикальные механизмы играют ключевую роль в регуляции сна и бодрствования [23]. Абсанс-эпилепсия сопровождается функциональными нарушениями таламо-кортикальной системы [21;24]. По нашим данным, появление нормальных и эпилептических форм таламо-кортикальных осцилляций (типичных сонных веретен и пик-волновых разрядов) происходит по закону on-off перемежаемости, что предполагает наличие некоторого фактора, контролирующего динамику обоих этих явлений [1;11]. Наиболее вероятно, что роль общего контролирующего фактора играет механизм, регулирующий динамику цикла сон-бодрствование. Динамика сонных веретен 2 типа не подчиняется закону *on-off* перемежаемости, что еще раз доказывает уникальность промежуточной фазы сна.

Промежуточная фаза сна по целому ряду физиологических параметров сходна с препаратом *serveau isole* (сечение между бугорками четверохолмия) [7]. В обоих случаях влияние активирующих систем мозга (серотонин- и норадренергической) оказывается минимальным, в коре больших полушарий наблюдаются высокоамплитудные веретенообразные осцилляции, а в гиппокампе – устойчивый тета-ритм [6;7]. Известно, что применение барбитуратов, бензодиазепинов неизбежно пролонгирует промежуточную фазу сна за счет сокращения REM-сна [Gandolfo et al., 1994], но этот эффект практически отсутствует у снотворных 3-его поколения (золпидем, зопиклон) [9;10]. Барбитураты и бензодиазепины повышают степень сродства ГАМК-каналов к ГАМК, вследствие чего усиливается эффективность ГАМК-ергической передачи. Это затрудняет пробуждение или переход к REM-сну, но способствует пролонгации промежуточной фазы сна.

Кроме крыс, промежуточная фаза сна была зафиксирована у мышей [5] и кошек [9]. У человека промежуточная фаза сна была описана в ранних работах Lairy и соавторов [19], где при переходе к REM сну на протяжении нескольких секунд до нескольких минут на ЭЭГ были отмечены сонные веретена, К-комплексы (ЭЭГ-корреляты медленного сна) и одновременно низкоамплитудная ритмическая активность, характерная для REM сна. Lairy также включал в промежуточную фазу эпизоды десинхронизации до и после REM-сна, длящиеся около 20 сек и не сопровождающиеся движениями глаз [20]. В первые минуты после пробуждения в промежуточную фазу сна сложно установить психологический контакт со здоровыми испытуемыми. Их воспоминания о сновидениях не содержат визуальных образов и часто сопровождаются негативным эмоциональным фоном (чувством беспричинного дискомфорта, тревоги, недоумения, тягостного беспокойства - “*feeling of indefinable discomfort, anxious perplexity and harrowing worry*”). Интересно, что у больных реактивным психозом промежуточная фаза сна длится дольше, чем у здоровых испытуемых, а в случае деменции, наоборот, эта фаза может отсутствовать [20].

Необходимо отметить, что понятие «промежуточная фаза сна» выходит за рамки современной терминологии, рекомендованной к использованию в клинической практике<sup>4</sup>. Тем не менее, эта фаза сна несет важную информацию о побочном действии гипнотиков, о характере течения медикаментозного и естественного сна, что может оказаться полезным для диагностики серьезных патологий (абсанс-эпилепсии и, вероятно, других форм генерализованных эпилепсий) и психических расстройств.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ, грант № 09-04-01302)

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Короновский А.А., Кузнецова Г.Д., Мидзяновская И.С., Ситникова Е.Ю., Трубецков Д.И., Храмов А.Е. Закономерности перемежающегося поведения в спонтанной судорожной активности у крыс // Доклады Академии Наук. 2006. Т.406. №2. С.274-276.
2. Coenen A.M.L., van Luijtelaar E.L.J.M. Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of Rats // Behav. Genetics. 2003. V.33. P.635-655.
3. Gandolfo G., Romettino S., Gottesmann C., van Luijtelaar G., Coenen A. Genetically epileptic rats show a pronounced intermediate stage of sleep // Physiol Behav. 1990. V. 47. P.213-215.
4. Gandolfo G., Scherschlicht R., Gottesmann C. Benzodiazepines promote the intermediate stage at the expense of paradoxical sleep in the rat // Pharmacol. Biochem. Behav. 1994. V.49. P.921-927.
5. Glin L., Berracochea D., Galey D., Jaffard R., Gottesmann C. The intermediate stage of sleep in mice // Brain Res. Bull. 1991. V.27. P.637-640.
6. Gottesmann C., User P., Gioanni H. Sleep: a physiological "cerveau isolé" stage? // Waking Sleeping. 1980. V.4. №2. 111-117.
7. Gottesmann C. What the cerveau isolé preparation tells us nowadays about sleep-wake mechanisms? // Neurosci Biobehav Rev. 1988. V.12. №1. P.39-48.
8. Gottesmann C. Detection of seven sleep-waking stages in the rat // Neurosci. Biobehav. Rev. 1992. V.16. P.31-38.
9. Gottesmann C. The transition from slow-wave sleep to paradoxical sleep: evolving facts and concepts of the neurophysiological processes underlying the intermediate stage of sleep // Neurosci Biobehav Rev. 1996. V.20. №3. P.367-387.
10. Gottesmann C., Gandolfo G., Arnaud C., Gauthier P. The intermediate stage and paradoxical sleep in the rat: influence of three generations of hypnotics // Eur. J. Neurosci. 1998. V.10. P.409-414.
11. Hramov A.E., Koronovskii A.A., Midzyanovskaya I.S., Sitnikova E., van Rijn T. On-off intermittency in time series of spontaneous paroxysmal activity in rats with genetic absence epilepsy // CHAOS. 2006. V. 16 P.043111
12. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
13. Loomis A., Harvey E., Hobart G. Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep // Science. 1935. V.81. P.597-598.

---

<sup>4</sup> Современная терминология использует понятия нисходящей и восходящей стадий сна у человека, где промежуточная фаза сна (переход от медленноволнового сна к REM-сну) соответствует позднему временному отрезку восходящей стадии сна.

14. Michel F., Klein M., Jouvet D., Valatx J.L. Etude polygraphique du sommeil chez le rat // C. R. Soc. Biol. Paris. 1961. V.155. P.2389-2392.
15. Panayiotopoulos C.P. Idiopathic generalised epilepsies. In: The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Ed. Panayiotopoulos C.P. Oxford: Bladon Medical Publishing, 2005. P.271-348.
16. Rechtschaffen A., Kales A. (editors) A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Washington: Public Health Service, US Government Printing Office, 1968.
17. Karasinski P., Stinus L., Robert C., Limoge A. Real time sleep-wake scoring in the rat using a single EEG channel // Sleep. 1994. V.17. P.113-119.
18. Karmanova I. G. Evolution of sleep. Stages of the formation of the 'wakefulness-sleep' cycle in vertebrates. Basel, New York: Karger, 1982.
19. Lairy G.C. Données récentes sur la physiologie et la physiopathologie de l'activité onirique. Données chez le malade mental. In: IV World Congress on Psychiatry. Ed. Lopez-Ibor J. J. V.1. Madrid: Excerpta Medica, 1966. P.189-197.
20. Lairy GC, Barros-ferreira M, Goldsteinas L. Données récentes sur la physiologie et la physiopathologie de l'activité onirique. In: The Abnormalities of Sleep in Man. Gastaut H., Lugaresi H., Berti Ceroni E., Coccagna G. Eds. Bologna: Aulo Gaggi. 1968. P.275-283.
21. Sitnikova E, van Luijtelaar G. Cortical and thalamic coherence during spike-wave seizures in WAG/Rij rats // Epilepsy Res. 2006; 71(2-3): 159-180.
22. Sitnikova E., Hramov A.E., Koronovskii A.A., van Luijtelaar G. Sleep spindles and spike-wave discharges in EEG: their generic features, similarities and distinctions disclosed with Fourier transform and continuous wavelet analysis // J. Neurosci. Methods. 2009. V.180. P. 304-316.
23. Steriade M. Neuronal substrates of sleep and epilepsy. Cambridge: Cambridge University Press, 2003.
24. van Luijtelaar G., Sitnikova E. Global and focal aspects of absence epilepsy: the contribution of genetic models // Neurosci Biobehav Rev. 2006. V.30. №.7. P.983-1003.

## РИСУНКИ

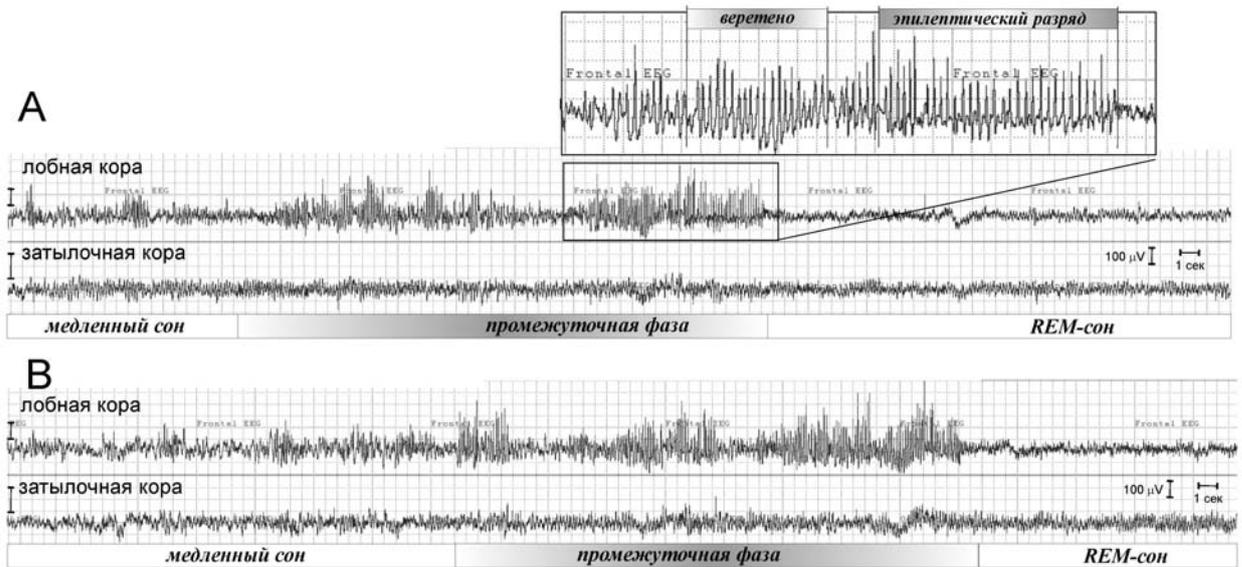


Рис. 1.

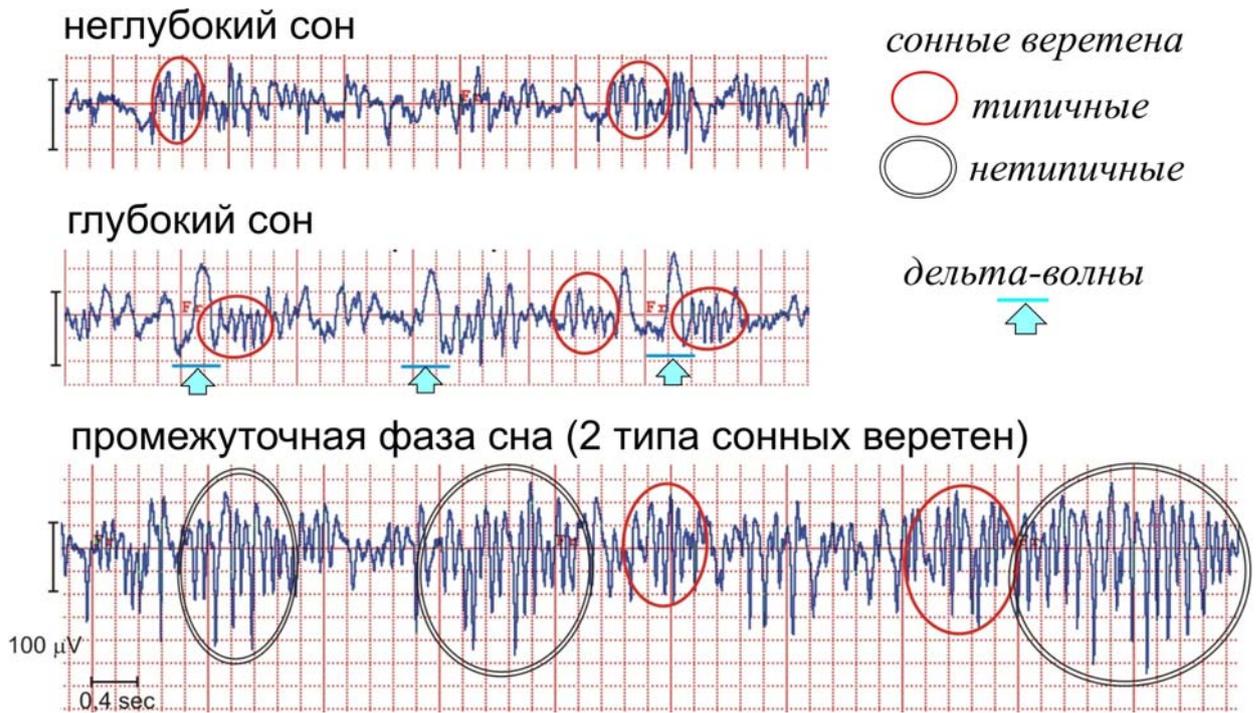


Рис.2

## **ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ЛОКАЛИЗАЦИИ ИСТОЧНИКОВ ОСНОВНЫХ РИТМОВ ЭЭГ БОДРСТВОВАНИЯ И НОЧНОГО СНА**

*Сумский Л.И.  
НИИ скорой помощи им.Н.В.Склифосовского, Москва, Россия  
e-mail: [Lev\\_Sumsky@mail.ru](mailto:Lev_Sumsky@mail.ru)*

## **THE CONCEPTS ON A POSSIBILITY TO LOCATE THE SOURCES OF BASIC EEG RHYTHMS IN WAKEFULNESS AND NOCTURNAL SLEEP**

*Sumsky L.I.  
Sklifosovsky institute for emergency medicine,  
Moscow, Russia*

Прошло 80 лет с тех пор, как Г.Бергер опубликовал свою эпохальную работу, в которой показал принципиальную возможность регистрации колебаний разности потенциалов с электродов, установленных в разных точках поверхности головы человека. За прошедший период регистрация как вызванной, так и спонтанной электрической активности широко вошла в повседневную практику научных лабораторий и диагностических кабинетов. Несмотря на почти повсеместное использование этого метода, до настоящего времени не решены основные вопросы, связанные с генезом скальповых электрических потенциалов. Общеизвестные отмеченные нобелевскими премиями работы, раскрывшие базисные механизмы генерации в нервной клетке потенциала действия, а также работы, в значительной степени изменившие представления об основах работы химических синапсов, удивительным образом практически не отразились на представлениях о генерации суммарной электрической активности мозга.

С первых работ по регистрации электрической активности со скальпа возникал ряд основополагающих вопросов, без разрешения которых трудно раскрыть суть процессов (если это вообще возможно), закодированных в наблюдаемых колебаниях разности потенциалов:

1. Работу какого механизма отражают эти колебания, регистрируемые в виде волнового процесса различного частотного диапазона?

2. Где (в каких структурах) в мозге расположены источники (генераторы) регистрируемой с поверхности головы электрической активности?

3. Каким образом производимые генератором электрические потенциалы трансформируются в наблюдаемую волновую активность и попадают на поверхность головы?

Складывается в определенном смысле парадоксальная ситуация. На сегодняшний день хорошо изучены сложнейшие интимные механизмы

работы нейрона, молекулярные составляющие отдельных участков его мембраны и внутриклеточных элементов. Описаны ионно-молекулярные механизмы межклеточного взаимодействия. Все это довольно хорошо объясняет динамику клеточных и локальных (группы клеток) электрических процессов.

С другой стороны, изучены многочисленные показатели суммарной электрической активности, полученные с применением различные современных математических методов, пригодных для анализа данных процессов.

Но между электрическими процессами в клетке, как базисным элементом электрогенеза, и суммарной электрической активностью мозга - отчетливая пропасть, заполненная предположениями гипотезами, взглядами и концепциями, которые не раскрывают реальных механизмов взаимосвязи этих двух, как представляется большинству исследователей, связанных между собой процессов.

Попытки связать скальповую электрическую активность с работой отдельных нервных элементов предпринимались постоянно по мере накопления достоверных данных об электрических процессах на уровне клетки. Выдвигались различные представления, связывающие возникновение поверхностных волн (колебательного процесса) или отдельного их диапазона с активностью синаптических мембран, потенциалом действия, внутриклеточными постсинаптическими процессами, активностью дендритного дерева и даже мембран глиальных клеток. Поскольку ни одна из выдвинутых гипотез не объясняет все аспекты динамики электрической активности, регистрируемой с поверхности головы, большинство исследователей остановилось на представлении, что в генерации этой активности принимают участие *все* предполагаемые элементы. Иными словами, колебания разности потенциалов отражают динамику показателя алгебраической суммации электрических потенциалов *всех* рассмотренных составляющих нервных и глиальных элементов, вносящих разный вклад в интегральную электрическую активность.

Несмотря на значительные разногласия в выдвигаемых гипотезах, объединяющим были представления, что для возникновения электрических потенциалов на поверхности головы необходимо участие значительного количества элементов первично описываемой структуры. Представление, что практически все элементы, способные к электрогенезу, принимают участие (вносят свой вклад) в формировании суммарной скальповой активности, весьма условно отвечало на I вопрос и никак не упрощало (облегчало) поиска связи отдельных графических феноменов с конкретными механизмами, структурами и системами головного мозга. И действительно, мысль о том, что электрическая активность, регистрируемая с поверхности головы, в какой-то степени отражает работу клеток головного мозга, закрадывалась и

раньше, но, конкретно - каких, каким образом и где расположены эти активные элементы, так и оставалось неизвестным.

Тогда в интерпретации колебаний суммарной активности был сделан упор на попытке локализовать возможный источник *доминирующей* активности. Первое, что лежало на поверхности - определить локализацию источника по амплитуде сигнала. Естественно, что при прочих равных условиях, чем ближе к источнику, тем выше амплитуда. Однако, с учетом клеточных механизмов тормозных и возбуждающих ПСП, поиск источника по амплитуде не всегда адекватен. Поскольку рассматривались электрические процессы, для локализации источника были предложены методы, заимствованные из классической физики: метод фазовых инверсий и анализ поверхности Лапласа (лапласиан) при сглаживании по *Hjorth*. Эти методы с определенной степенью достоверности позволяли определить местонахождение предполагаемого источника, но только в двухмерном пространстве. При попытке ввести третье измерение (как правило, глубина), оказывалось, что каких-либо объективных обоснованных данных для подобной аппроксимации нет.

Одной из наиболее продуктивных попыток локализации источника в трехмерном пространстве была идея использовать, как основу, потенциальное поле, регистрируемое на скальпе. Применяя метод решения обратной задачи, по конфигурации (площади, форме и месту расположения поля) попытаться вычислить местонахождение предполагаемого источника. Этот подход в определенном смысле можно сравнить с ситуацией, когда по параметрам освещенного на стене участка пытаются определить местонахождение источника света. Математический аппарат, с успехом применяемый с аналогичными целями в других областях науки и техники, позволяет это сделать. Однако применение этого метода, помимо определенных математических допущений, требует еще использования и серьезных физиологических допущений, не являющимися общепринятыми.

Основная проблема с точки зрения математики заключается в том, что решение обратных задач является некорректным вследствие неоднозначности (возможно множество) решений. Действительно, в нашем примере фонариков, освещающих стену, может оказаться несколько. Второе условие, сказывающееся на результате, это модель головы. Дело в том, что математически описать и, главное, учесть все физические свойства составляющих головы, как физического тела, практически довольно сложно, поэтому используются приближенные модели (трехслойные, пятислойные, семислойные).

С точки зрения нейрофизиологии основным камнем преткновения является позиция рассмотрение источника скальповой электрической активности, как диполя. Концепция диполя, в общем, не противоречит основным постулатам нейрофизиологических гипотез, но и не является однозначно доказанной. Вероятно, целесообразно применять дипольную

теорию, как один из возможных вариантов, характеризующих генератор электрической активности. Серьезную проблему для нейрофизиологической интерпретации применяемой методики является положение, рассматривающее возникновение потенциальных полей (а, следовательно, и колебаний разности потенциалов) на поверхности головы преимущественно (если не исключительно) за счет пассивного проведения электрического тока в объемном проводнике. Если принять это положение за абсолютную истину, то возникает естественный вопрос, чем же занимается весь комплекс цитомиелоархитектонического строения мозга, снабженный зачем-то к тому же колоссальным (в количественном отношении) синаптическим аппаратом? И, в конце концов, что мы анализируем, регистрируя электрические колебания с поверхности головы? Флюктуации распространения электрического тока хоть и в объемном, но все же просто физическом теле, обладающим проводимостью? В общем, повторяется история с трактовкой электрогенеза суммарной скальповой электрической активности. Вопросы переводятся в разряд риторических и считается, что морфо-синаптическое устройство головного мозга прекрасно уживается с объемным проведением и, что особенно интересно, совместно функционирует. Концепция диполя и пассивного проведения вообще широко используется в физиологии, наиболее ярким примером может служить ЭКГ. В нейрофизиологии таким примером является стволовой акустический вызванный потенциал (*BAEP*), в котором волны (компоненты) вызванного ответа, зарегистрированные на вертексе в первые 5 мс после подачи стимула (афферентный сигнал приходит в специфическую сенсорную кору только через 20 мс), полностью рассматриваются, как отражение работы возникающих диполей в объемном проводнике при прохождении сигнала по релейным ядрам слухового анализатора.

Некоторые математические ухищрения, в определенной степени нивелирующие основные недостатки и неопределенность в обосновании нейрофизиологических аспектов, привели к появлению ряда компьютерных программ, использующих описанный подход для локализации источника. Поскольку в основу их применения положена дипольная теория, а найденный источник является результатом многочисленных математических операций, задача которых - подогнать локализацию источника под известные параметры потенциального поля, вычисленный источник получил название **ЭКВИВАЛЕНТНОГО ДИПОЛЬНОГО ИСТОЧНИКА (ЭДИ)**. Применение этих программ требует еще нескольких серьезных ограничений. Поскольку число источников в головном мозге неизвестно, а расположить необходимое количество электродов (при заведомо большом числе источников) невозможно, принимается решение о поиске ограниченного числа ЭДИ, как правило, 1 или 2. Вторым этапом старта программы является выбор модели стационарного или подвижного диполя. Наиболее популярной в нашей стране является программа Ю.М.Коптелова –*Brainloc*.

С целью подбора для анализа колебаний, удовлетворяющих требованиям, позволяющим применение алгоритма поиска ЭДИ на основании решения обратной задачи, нами исследовано 50 здоровых испытуемых в возрасте 18-21 года и более 120 больных с различными заболеваниями.

Для локализации ЭДИ применялась программа *Brainloc*. Использовался вариант одного подвижного диполя. Рассматривались результаты с коэффициентом дипольности не ниже 90 (в основном 95 и выше). Практически во всех случаях применялась фильтрация с полосой исследуемого феномена.

Из 50 обследованных здоровых испытуемых только в 5 случаях зарегистрирован альфа-ритм, поиск ЭДИ которого не представлялся возможным. У всех остальных добровольцев зарегистрирован хорошо организованный альфа-ритм с четким преобладанием амплитудно-мощностных показателей в затылочно-теменной области. У 4 испытуемых при сохранении «классического» топографического распределения отмечался хорошо выраженный альфа- ритм в передне-центральных отделах. У всех испытуемых, за исключением одного, ЭДИ альфа-ритма локализовались в зрительной области затылочной коры и прилежащих к ней участках (рис. 1) Только в одном случае ЭДИ альфа-ритма локализовались в области таламуса и теменной коры. Более чем у половины исследуемых испытуемых отмечалась четкая межполушарная разница в распределении количества токовых источников с преобладанием в одном из полушарий. Как правило, это совпадало с межполушарной асимметрией амплитудно-мощностных показателей альфа-ритма на ЭЭГ.

Поиск источников бета-ритма диапазона 14-30 Гц значительно затруднен в связи с тем, что этот ритм в норме плохо выражен на ЭЭГ. Анализ группы здоровых испытуемых показывал локализацию ЭДИ в структурах стриарной области (преимущественно головки хвостатого ядра) или таламуса. Локализация ЭДИ бета-ритма, возникающего при патологических состояниях, в определенной степени зависела от его выраженности и топографического распределения на скальповой ЭЭГ. Если ритм был представлен в нескольких отведениях, или регистрировался с определенной синхронией в двух полушариях, то области локализация ЭДИ практически совпадали с тем, что наблюдалось в норме. Если же высокочастотные колебания регистрировались в одном или двух отведениях на ЭЭГ, определение положения достоверных токовых источников было затруднено.

Значительно лучше, вследствие своих амплитудно-частотных характеристик и особенностей распространения через шунтирующие среды, локализуются токовые источник колебаний медленной части спектра ЭЭГ частот.

В норме медленные колебания наблюдаются на определенных стадиях онтогенеза и в период медленной фазы ночного сна. Считается, что определенной степенью зрелости мозга может служить реакция электрической активности на гипервентиляцию. То есть появление медленной активности в ответ на проведение этой пробы до некоторой степени можно рассматривать как активацию определенных физиологических механизмов, а сами колебания - как нормальные ЭЭГ-феномены. Как известно, в зависимости от возраста, интенсивности проведения пробы, индивидуальных особенностей и пр., при проведении гипервентиляции могут регистрироваться как тета-, так и дельта-ритмы. Четкой зависимости локализации ЭДИ в определенных структурах от частотного диапазона ритма у здоровых испытуемых не выявлено. В подавляющем числе наблюдений независимо от частоты анализируемого ритма ЭДИ локализовались в медиобазальных отделах лобных долей, преимущественно в области прозрачной перегородки, поясной извилины, а также валика мозолистого тела. В нескольких наблюдениях, когда на ЭЭГ регистрировались билатерально синхронные медленные волны, генерализованные по всем отведениям от лба до затылка (картина, напоминающая субклинический припадок), к выше перечисленным областям добавлялся еще и таламус.

При анализе медленной активности, как правило, дельта-диапазона, возникающей на ЭЭГ при развитии в мозге патологических объемных образований (опухоли, кисты, гематомы и т.д.), применения программы локализации целесообразно, обычно, при условии представленности медленных колебаний в нескольких отведениях.

При этом локализация ЭДИ только в определенной степени зависит от локализации патологического процесса. Как при внемозговом, так и при внутримозговом расположении объемного образования практически не встречаются токовые источники, расположенные в конвекситальной коре. Наиболее четко прослеживается зависимость локализации ЭДИ медленной активности в медиобазальных отделах лобных долей при их поражении. В остальных случаях четкой зависимости между локализацией объемного образования и расположением дипольных источников выявить не удалось.

Использование программы *Brainloc* при анализе пароксизмальной генерализованной билатеральной медленной активности, зарегистрированной у больных эпилепсией, показало локализацию источника в области медиобазальных отделов и полюса лобных долей, структурах височной доли и стриарной области.

Анализ основного феномена II стадии медленного сна – сонных веретен - выявил локализацию ЭДИ в структурах таламического уровня и, иногда, в стриарной области (хвостатое ядро) (рис.2). Локализация сигма-ритма в этих структурах отмечалась как у здоровых испытуемых, так и больных с различными поражениями мозга, вплоть до коматозного

состояния. Приблизительно та же локализация отмечалась и у другого феномена II стадии - К-комплекса (рис.3).

Таким образом, из всех исследованных ритмов, регистрирующихся в поверхностной ЭЭГ, только ЭДИ альфа-ритма локализуется в новой коре. Токовые источники остальных ритмов, если и располагаются в корковых областях, то в медио-базальных отделах лобных долей. То есть, если исходить из дипольной теории, регистрируемая со скальпа электрическая активность, при наличии в ней ритмических составляющих, за исключением альфа-ритма, практически не отражает продукцию корковых элементов.

Вследствие неоднозначности решения обратной задачи и концепции, что отдельное колебание разности потенциалов, регистрируемое с поверхности головы, есть интеграл продукции различных генераторов (источников), вставал вопрос: какой же источник локализуется при использовании программ типа *Brainloc*? Чтобы обоснованно на него ответить, необходимо знать составляющие того графического феномена, локализацию ЭДИ которого пытаются анализировать. Для этих целей сегодня предложено два основных подхода, так называемый принципиальный компонентный анализ (*PCA*) (он еще называется методом главных компонент) и независимый компонентный анализ (*ICA*). Два этих метода, используя различные методические подходы и математический аппарат, с разных позиций раскладывают отдельные графические феномены или непродолжительные отрезки суммарной активности на отдельные составляющие с целью последующего поиска ЭДИ уже этих конкретных составляющих суммарного феномена.

Широкое применение известных математических методов с целью поиска источников регистрируемой электрической активности, несмотря на большое количество еще не решенных проблем, открыл путь для объективного анализа предполагаемой локализации первичных генераторов, с высокой степенью вероятности принимающих доминирующее участие в суммарном электрогенезе. Применение этих методов позволит (с учетом неоднозначности концепции диполя) с большей, нежели сейчас, достоверностью связать различные графические феномены с функциональной активностью различных образований и систем мозга.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. Таганрог : Изд. Таганрогского гос. радиотехнического университета. 2000.
2. Delorme A., Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis // J. Neurosci. Meth. 2004. V. 134. No. 1. P. 9-21.
3. Niedermeyer E. Electroencephalography –state of art // Quantitative and Topological EEG and MEG analysis (3<sup>rd</sup> International Hans Berger Congress). Yena, 1997. P. 19-31.
4. Sherg M., Berg P. New concepts of brain source imaging and localization // EEG clin. Neurophysiol. 1996. Suppl.6. P.127-137.
5. Steriade M., Gloor P., Lopes da Silva F.H.et al. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities // EEG clin. Neurophysiol.1990. V.76. P. 451-508

## ФУНКЦИЯ СНА: БИОФИЗИЧЕСКАЯ ПАРАДИГМА

*Харакоз Д.П.  
Институт теоретической и экспериментальной  
биофизики РАН, Пущино, Россия,  
e-mail: [kharakoz@iteb.ru](mailto:kharakoz@iteb.ru)*

## THE FUNCTION OF SLEEP: A BIOPHYSICAL PARADIGM

*Kharakoz D.P.  
Institute of Theoretical and Experimental Biophysics,  
Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow region, Russia*

**Проблема.** Несмотря на долгую историю и крупные достижения в области сомнологии, функции сна до сих пор являются предметом гипотез и спекуляций именно в той части, которая, по-видимому, является главной – в части выяснения его восстановительной функции. *Любая гипотеза, предлагающая ответ на вопрос, что именно восстанавливается в мозге, должна давать объяснение главной загадке: почему этот процесс несовместим с состоянием бодрствования?* Этому требованию не удовлетворяют известные тривиальные предположения о том, что мозг, будучи тканью с повышенной метаболической активностью, нуждается в периодах покоя для восполнения растроченных ресурсов или для очистки от токсичных продуктов метаболизма. Во-первых, если проблема была бы в «пополнении запасов» или «вывозе мусора», то биологическая эволюция решила бы ее с помощью небольшого ускорения соответствующих биохимических и транспортных процессов. И тогда в природе нашлось бы хотя бы одно теплокровное животное, мозг которого обходится без сна. Во-вторых, во время сна не прекращаются активные процессы в мозге, а только меняется их характер. В-третьих, есть органы и с более высоким уровнем метаболизма; например, в сердце человека средняя интенсивность метаболизма в три раза выше, чем в мозге [5], однако сердце обходится без длительных остановок «на отдых». Неудовлетворительны также гипотезы, связывающие сон с проблемами обработки информации и поддержания функции памяти. Отвечая на важные вопросы о связи сна с психофизическими функциями, они не объясняют, однако, почему длительная депривация сна сама по себе смертельна для животного.

История безуспешных попыток решения проблемы показывает, что ответ вряд ли может быть найден на традиционных путях, где господствует парадигма о белках как единственных активных «функционалах» клетки. Взгляд на роль мембран постепенно меняется, и становится все более ясно, что она не сводится к пассивным функциям, например, барьерной или матричной. Структурные превращения в липидном компоненте мембраны

могут принимать активное участие в физиологических процессах [6, 9, 10, 12]. Особое значение придается механическим напряжениям в мембране и фазовым переходам в ней.

***Фазовый переход отвердевания мембраны зачем-то нужен клетке.***

Стандартное состояние клеточных мембран – жидкое. Накопилось, однако, множество данных о том, что фазовый переход из «жидкого» в «твердое» состояние выполняет какую-то важную физиологическую функцию в клетках у животных самого разного уровня организации, от одноклеточных до высших [4, 6, 9, 12]. Здесь приведу один пример, самый поразительный [8]. Если акклиматизировать калота (*Calotes versicolor*, родственник ящериц) к определенной температуре в камере, а затем посмотреть, при какой температуре плавятся фосфолипиды, выделенные из гипоталамуса этого пойкилотермного животного, то оказывается, что температура плавления почти совпадает с температурой акклиматизации (рис. 1). Заметим, что такая хорошая корреляция наблюдается именно для того отдела мозга, который ответственен за терморегуляцию.

Можно добавить, что в исследовании модельных мембран [11] получены косвенные свидетельства в пользу того, что характерная толщина биологических мембран, сложившаяся в процессе эволюции, не случайна – для некоторых липидных доменов она может соответствовать особому критическому состоянию, при котором агрегатное состояние наиболее чувствительно к внешним воздействиям.

***Фазово-переходная машина и синаптический экзоцитоз.*** На основе современных данных о свойствах мембран сформулирована концепция мембранной фазово-переходной молекулярной машины (рис. 2) и рассмотрена возможная роль этой машины в механизме экзоцитоза [9, 10]. Общепринятые представления о молекулярном механизме синаптического экзоцитоза [14] основаны на так называемой SNARE-гипотезе. Она утверждает, что движущей силой слияния везикулярной и цитоплазматической мембран является индуцируемая ионами кальция конформационная перестройка особого белкового комплекса (SNARE-комплекса), скрепляющего две прилегающие мембраны. Эта перестройка завершается формированием трансмембранной поры, через которую нейромедиатор диффундирует из везикулы наружу. Однако, исходя из известных данных о свойствах белков и их комплексов, можно показать, что они неспособны обеспечить такую крупномасштабную и энергозатратную молекулярную перестройку за такое короткое время, какое характерно для быстрых химических синапсов (менее 0,1 мс). Анализ известных данных показывает, что наиболее короткая синаптическая задержка может быть достигнута только в тех синапсах, где движущей силой собственно экзоцитозного акта является индуцируемое ионами кальция отвердевание пресинаптической мембраны в активной зоне синапса [9, 10]. Схема процесса представлена на рис. 3; она основана на общепринятых представлениях с

единственным отличием – дополнена стадией фазового перехода мембраны в твердое состояние. При отвердевании площадь поверхности сокращается на 20-25%, что и является причиной разрыва и слияния мембран с высвобождением нейромедиатора. При этом SNARE-комплексу отводится важная роль: благодаря его активации разрыв происходит не в произвольном, а в строго определенном месте цитоплазматической мембраны – в точке ее контакта с везикулой.

***Условия функционирования фазово-переходной машины:***

1. Ионы кальция способны вызвать отвердевание мембраны, если ее поверхность несет избыточный отрицательный электрический заряд. И в самом деле, избыток отрицательно заряженных липидов – универсальное свойство биологических мембран, а в тканях мозга доля таких липидов повышена в сравнении с другими тканями.

2. У покоящейся мембраны температура отвердевания должна быть чуть ниже температуры тела. Тогда она находится в жидком состоянии, а ионы кальция, поступающие в цитоплазму при возбуждении, способны индуцировать переход в твердое состояние (рис. 2). Чем ближе температура перехода ( $T_m$ ) к температуре тела ( $T_b$ ), тем короче синаптическая задержка, поскольку для запуска перехода требуется меньшая концентрация  $Ca^{2+}$ .

3. Фазовый переход должен обладать высокой кооперативностью – то есть он должен проходить резко, в узком интервале температур, приближаясь к закону «всё-или-ничего». Чем в более узком интервале он происходит, тем ближе к точке отвердевания можно поддерживать температуру тела без потери контроля над процессом и, следовательно, короче будет синаптическая задержка. Но высокая кооперативность может быть обеспечена только особым молекулярным составом мембранных доменов – например, составом, обладающим свойствами физико-химического «компаунда». Этим термином обозначаются особые смеси с таким соотношением компонентов, при котором смесь ведет себя в фазовом переходе как индивидуальное химическое соединение.

4. Такой «компаундный» состав неизбежно нарушается в процессе функционирования синапса; по разным причинам мембрана активной зоны «загрязняется» чужеродным липидом. Следовательно – и это наиболее важное условие в контексте данной статьи – должен существовать механизм восстановления чистоты «компаунда» в мембране синаптической активной зоны. Как показано ниже, процесс очистки принципиально несовместим с работоспособным состоянием фазово-переходной машины.

***Восстановительная функция сна – очистка пресинаптической мембраны путем ее «перекристаллизации».*** Для восстановления строго определенного («компаундного») состава мембраны в клетке не существует специфического матричного механизма копирования, который мог бы обеспечить необходимую точность (как это происходит при синтезе нового белка по нуклеиновой матрице). В то же время хорошо известен простой и

эффективный *неспецифический* метод очистки веществ – метод перекристаллизации, при котором чистое вещество уходит в твердую фазу, а примеси концентрируются в жидком остатке и могут быть отброшены вместе с этим остатком. Можно предположить, что именно такой метод используется организмом для восстановления кооперативных мембранных доменов. Но для этого необходимо понижать температуру тела – что в действительности и происходит во время сна! В медленноволновой фазе сна температура мозга падает на величину до нескольких градусов (у разных животных разная глубина охлаждения) и вновь повышается почти до нормы в фазе парадоксального сна [1, 3, 7, 13-15]. Поскольку для запуска «кристаллизации» температура должна оказаться ниже точки отвердевания мембраны, то фазово-переходный механизм экзоцитоза неизбежно выключается – ясно, что он не может функционировать, если покоящаяся мембрана в отсутствие  $Ca^{2+}$  уже находится в твердом состоянии. Отсюда следует, что *восстановление чистоты мембранных доменов несовместимо с активным состоянием синапсов, работающих на основе мембранной фазово-переходной машины.*

**Депривация сна и необратимое «загрязнение» мембраны.** Известно, что при длительной депривации сна наступает такой критический момент, после которого возврат к нормальному состоянию невозможен – животное еще живет некоторое время, но заснуть уже не может и обречен на гибель, даже если его вернули в нормальные условия [2]. В рамках изложенного механизма эта «точка невозврата» имеет простое физико-химическое объяснение. Дело в том, что перекристаллизация позволяет очищать вещество только в случае, если оно количественно доминирует в смеси. Если же доминирование утеряно (накопилось слишком много примеси), то попытка перекристаллизации обречена на провал – очистка невозможна, потому что в твердую фазу наряду с «желаемым» компонентом неизбежно пойдет и эта избыточная примесь.

**Заключение.** Сон у теплокровных животных – это эволюционно выработанный механизм восстановления строго определенного (вероятно, «компаундного») молекулярного состава кооперативных доменов в активных зонах наиболее быстрых синапсов. В основе механизма лежит «перекристаллизация» мембраны. Две наиболее загадочные особенности физиологии сна получают простое объяснение. (А) Становится понятна причина несовместимости восстановительной функции с поведенческой активностью: быстрые фазово-переходные синапсы неизбежно выключаются на время «перекристаллизации» их мембран. Тут заметим, что не все синапсы должны работать по фазово-переходному механизму, потому что не все функции мозга нуждаются в предельно высокой скорости передачи сигнала. (Б) Становится понятно, почему температура мозга, которую организм вообще-то способен контролировать с очень высокой точностью, во время медленного сна сильно падает – на величину от нескольких десятых

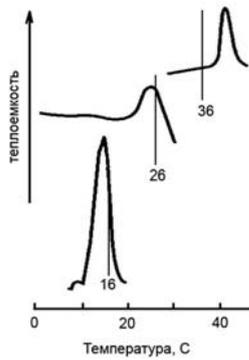
градуса у человека (но это измерено на барабанной перепонке) до нескольких градусов у других теплокровных (у которых это измерено надежно).

Из существа восстановительной функции следует, что важным (но не обязательным) условием эффективной реализации этой функции является именно *чередование* медленного и быстрого сна, сопряженное с чередованием пониженной и повышенной температуры. Можно утверждать, однако, что медленный сон (когда температура понижена) обязателен для механизма восстановления, а быстрый сон (когда температура повышена) выполняет вспомогательную роль, и в этой роли он может замещаться бодрствованием. Этот вопрос требует более детального рассмотрения.

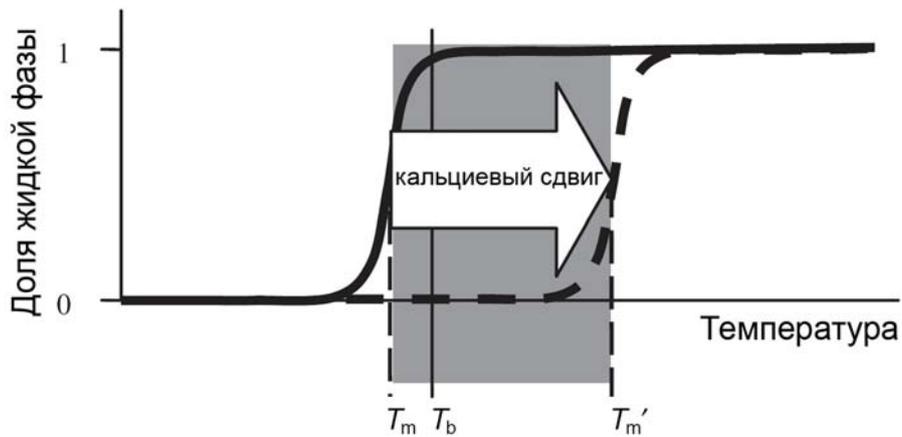
**Работа поддержана грантом РФФИ (08-04-01588).**

## **БИБЛИОГРАФИЯ**

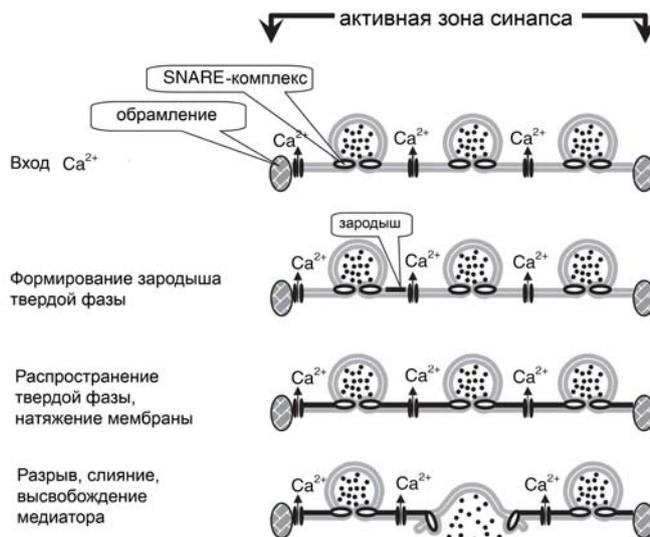
1. Ковальзон В.М. Температура мозга. // Журн. высш. нерв. деят. 1969, т. 29, № 3, с. 516-524.
2. Ковальзон В.М. О функции сна. // Ж. эвол. биохим. физиол. 1993, т. 29, N 5-6, с. 655-660.
3. Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В., Ноздрачев А.Д., Гусельникова Е.А., Седунова Е.В., Зимин А.Л. Состояния сна вносят значительный вклад как в "охлаждение", так и "нагревание" мозга в темной фазе суток у голубей. // Докл. Акад. наук. 2001, т. 376, с. 836-840.
4. Харакоз Д.П. О возможной физиологической роли перехода «жидкое-твердое» в биологических мембранах // Успехи биологической химии. 2001, т. 41. С. 333-364.
5. Шмидт-Ниельсон К., Размеры животных: почему они так важны? М.: Мир, 1987, глава 8 (Размеры органов и тканевой метаболизм).
6. Шноль С.Э., Физико-химические факторы биологической эволюции. М.: Наука, 1979. Глава 11. (На английском языке: Shnol S.E. Physicochemical Factors of Biological Evolution. // The Netherlands: Hardwood Academic Publishers GmbH, 1981. Chap. 11.)
7. D.P. Cain, E.L. Hargreaves, F. Boon. Brain temperature- and behavior-related changes in the dentate gyrus field potential during sleep, cold water immersion, radiant heating, and urethane anesthesia. // Brain Res. 1994, v. 658, p. 135-144.
8. Durairaj G., Vijayakumar I. Temperature acclimation and phospholipid phase transition in hypothalamic membrane phospholipids of garden lizard, *Calotes versicolor*. // Biochim. Biophys. Acta, 1984, v. 770, p. 7-14.
9. Kharakoz D.P. Phase-transition-driven synaptic exocytosis: A hypothesis and its physiological and evolutionary implications. // Biosci. Rep. 2001, v. 21, p. 801-830. 45.
10. Kharakoz, D.P., Puzzles of cell and animal physiology in view of the chain-ordering transition in lipid membrane. // Phase-transitions in Cell Biology. (G.H. Pollack and W.C. Chin, eds.). Springer, 2008. P. 73-93.
11. Kharakoz D.P., Panchelyuga M.S., Tiktopulo E.I., Shlyapnikova E.A. Critical temperatures and a critical chain length in saturated diacylphosphatidylcholines: Calorimetric, ultrasonic and Monte Carlo simulation study of chain melting/ordering in aqueous lipid dispersions. // Chem. Phys. Lipids, 2007, v. 150, p. 217-228.
12. Mouritsen O.G., Life – As a Matter of Fat: The Emerging Science of Lipidomics. Berlin: Springer-Verlag, 2005. 276 p.
13. Parmeggiani P.L. Brain cooling across wake-sleep behavioral states in homeothermic species: an analysis of the underlying physiological mechanisms. // Rev. Neurosci. 1995, v. 6, p. 353-363.
14. Südhof T.C. The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions. // Nature 1995, v. 375, p. 645-653.
15. Wehr T.A. A brain-warming function for REM sleep. // Neurosci. Biobehav. Rev. 1992, v. 16, p. 379-397.



**Рис. 1.** Корреляция между температурой плавления (пики термограмм) фосфолипидов из гипоталамуса калота (*Calotes versicolor*) и температурой акклиматизации животного (вертикальные линии).



**Рис. 2.** Рабочая характеристика мембранной фазово-переходной машины. Серым прямоугольником показан диапазон температур тела ( $T_b$ ), в котором мембрана способна обратимо переключаться между «жидким» и «твердым» фазовыми состояниями под действием ионов кальция. Здесь  $T_m$  и  $T_m'$  – температуры фазового перехода в условиях без кальция и при максимальной его концентрации, соответственно.



**Рис. 3.** Стадии фазово-переходного экзоцитоза в активной зоне синапса.

## ТЕЗИСЫ КОНФЕРЕНЦИИ

### ABSTRACTS

---

#### **НАРУШЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНОЙ КООРДИНАЦИИ, ТЕСТИРУЕМЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ СТИМУЛОМ, ПРИ СНИЖЕННОМ УРОВНЕ БОДРСТВОВАНИЯ**

*Арсеньев Г.Н., Захарченко Д.В., Лаврова Т.П., Ткаченко О.Н.,  
\*Дементиенко В.В., \*Шахнарович В.М., Дорохов В.Б.  
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН  
Институт радиотехники и электроники РАН  
Москва, Россия  
e-mail: [ybdorokhov@mail.ru](mailto:ybdorokhov@mail.ru)*

#### **EYE-HAND COORDINATION ERRORS TESTED BY A SECONDARY TASK AT THE LOWERED LEVEL OF WAKEFULNESS**

*Arsenyev G.N., Zakharchenko D.V., Lavrova T.P., Tkachenko O.N.,  
\*Dementienko V.V., Shakhnarovich V.M., Dorokhov V.B.  
Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology,  
\*Institute of Radioengineering and Electronics,  
Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

Ранее нами был разработан тест, позволяющий в течение 1 часа получать состояние монотонии, вызываемой однообразной деятельностью по прослеживанию курсором мыши цели, движущейся на экране монитора по круговой орбите. Развитие монотонии сопровождалось снижением уровня бодрствования и возникновением микроэпизодов сна, что вызывало появление ошибок в выполнении теста (1).

Для более детального анализа нарушений зрительно-моторной координации этот тест был усложнен появлением дополнительного движущегося стимула (сателлита) - небольшого круга, который вращался вокруг основной цели и становился видимым в течении 3 с. Интервалы между «загоранием» сателлита случайно варьировали от 15 до 40 с. При появлении сателлита испытуемый должен был успеть в течение 3с. навести курсор мыши на него и при контакте курсора с сателлита - нажать кнопку «мыши». Остальное время курсор «мыши» удерживался внутри цели.

Движение глаз регистрировались с помощью бесконтактной видеосистемы для исследования движений глаз (Eyegaze Development System, LC Technologies, USA), основанной на отражение инфракрасного света от роговицы глаза и позволяющей определять координаты направления взора с

временным разрешением 120 Гц. Траектория движения курсора «мыши» регистрировалось с временным разрешением - 120 Гц.

Продолжительность эксперимента была не более 60 минут, чему соответствовало около 180 повторных проходов цели на круговой траектории. Для оценки уровня бодрствования регистрировались электроэнцефалограмма (С3, С4).

Было показано, что в бодрствующем состоянии среднее время от момента появления дополнительного стимула до начала движения глаз составляло  $180 \pm 80$  мс, до начала движения руки –  $300 \pm 80$  мс, а время нажатие кнопки «мыши» при контакте курсора со стимулом -  $1300 \pm 400$  мс.

Развитие состояния монотонии со сниженным уровнем бодрствования характеризовалось возникновением нескольких типов ошибок: 1) пропуск - когда испытуемый не реагировал на появление сателлита; 2) запаздывание – испытуемый реагировал на сателлит нажатием кнопки «мыши» после 3 с; 3) промах – испытуемому не удавалось попасть в сателлит; 4) «ложная тревога» - нажатие «мыши» при отсутствии сателлита; 5) отклонения курсора при прослеживании основной цели (этот тип ошибок описан ранее (1)). Появление ошибочной реакции в большинстве случаев сопровождалось увеличением времени начала движения глаз и руки. Возникновение ошибок сопровождалось появлением сонных паттернов в ЭЭГ.

**Работа поддержана Российским Гуманитарным Научным Фондом, проект 08-06-00598а, Российским Фондом Фундаментальных Исследований, проект 09-06-12040-офи-м и программой Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине».**

## **БИБЛИОГРАФИЯ**

1. Dorokhov V.B., Arsenyev G.N., Zakharchenko D.V., Ukrainitseva Yu.V., Lavrova T.P., Dementienko V.V., Kadin I.L., Markov A.G., Shakhnarovich V.M. Eye-hand coordination: performance errors and vigilance level // Int. J. Psychophysiol. 2008. V.69. N.3. p.266.

# **ВЛИЯНИЕ КАРТ-ПЕПТИДА НА БАЛАНС ГАМК/ДОФАМИНА В ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ МОЗГА КРЫСЫ В ЦИКЛЕ БОДРСТВОВАНИЕ-СОН**

*Артамохина И.В.*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова  
РАН, Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: [artamokhina@gmail.com](mailto:artamokhina@gmail.com)*

## **EFFECT OF CART-PEPTIDE ON GABA/DOPAMINE BALANCE IN RAT SUBSTANTIA NIGRA IN SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE**

*Artamokhina I.V.*

*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology/Biochemistry, Russian Academy of Sciences, S.-Petersburg, Russia*

КАРТ (кокаин-амфетамин регуляторный транскрипт) – пептид, который экспрессируется в различных структурах мозга. В настоящее время особый интерес к изучению этого пептида возникает в связи с его ролью в регуляции двигательной активности организма и, в частности, как модулятора nigro-стриатной и мезолимбической дофаминергических систем. Показано, что КАРТ-иммунореактивные отростки из прилежащего ядра приходят как в компактную часть черной субстанции (дофаминергическую), так и в ретикулярную (ГАМКергическую). Однако характер влияния КАРТ на дофамин- и ГАМК-ергические нейроны остается не выясненным. Поэтому нами были проведены серии экспериментов *in vivo* и *in vitro* на крысах Вистар, в которых иммуногистохимически была исследована черная субстанция.

В эксперименте с 6 ч депривацией сна ранее в нашей лаборатории было выявлено значительное уменьшение иммунореактивной тирозингидроксилазы (ключевого фермента синтеза дофамина) как на фоне депривации сна, так и на фоне 2 ч постдепривационного сна. В этом же эксперименте были выявлены изменения уровня иммунореактивного КАРТ, а также на фоне постдепривационного сна выявлено увеличение уровня иммунореактивного ГАД-67 (глутамат декарбоксилазы - фермента синтеза ГАМК) и ГАМК-1a рецепторов.

Нами был проведен эксперимент в условиях *in vitro*, в котором участки мозга с черной субстанцией вырезали и помещали в питательную среду в ламинар, обеспечивающий поддержание значений температуры, концентраций газов и pH, близких к таковым *in vivo*. После получасовой преинкубации опытные срезы (n=5) на 1 час помещались в среду, содержащую 100 nM КАРТ-пептида. Инкубацию контрольных срезов (n=5) проводили в аналогичных условиях без добавления КАРТ. Материал

фиксируют для иммуногистохимии и вестерн-блоттинга. Иммуногистохимически на свободноплавающих срезах толщиной 20 мкм с помощью моноклональных немеченых антител была выявлена тирозингидроксилаза. Количественный анализ оптической плотности иммунореактивной тирозингидроксилазы выявил достоверное увеличение ее уровня на 57% в опыте по сравнению с контролем. Тирозингидроксилаза-иммуногеактивное вещество было обнаружено как в соме, так и в отростках нейронов. Анализ вестерн-блоттов глутамат-декарбоксилазы ГАД-67 выявил его достоверное увеличение на 20% по сравнению с контролем.

Полученные нами данные свидетельствуют о возможности прямого активирующего влияния КАРТ-пептида на функциональную активность как дофаминергических нейронов черной субстанции, так и ГАМКергических. Однако конечный результат может зависеть от степени активирующего влияния КАРТ на дофаминовую, либо ГАМКергическую системы и их взаимодействия между собой.

Исследование поддержано грантом РФФИ № 07-04-01258 и ОБН РАН.

## **К МЕХАНИЗМУ ИНИЦИАЦИИ ПРОИЗВОЛЬНЫХ ДВИЖЕНИЙ ВИБРИСС У КРЫС В ДРЕМОТНОМ СОСТОЯНИИ**

*Беличенко Л.А.  
НИИ нейрокибернетики им А.Б Когана ЮФУ,  
Южный научный центр РАН,  
Ростов-на-Дону, Россия  
e-mail: [w701@krinc.ru](mailto:w701@krinc.ru)*

## **ON THE MECHANISM OF RAT VIBRISSAE VOLUNTARY MOVEMENTS INITIATION IN THE STATE OF DROWSINESS**

*Belichenko L.A.  
A.B. Kogan Research Institute for Neurocybernetics  
SFU, Rostov-on-Don, Russia*

В литературе в настоящее время существует ряд публикаций, в которых отмечается связь между произвольными ощупывающими движениями вибрисс и фоновой ритмичкой кортикограммы. Так, в состоянии спокойного бодрствования и легкой дремоты, преобладают низкоамплитудные движения в альфа-ритме, так называемый тонкий тремор. Однако, исследователи до сих пор не пришли к единому мнению по вопросу о возможности синхронизации работы генераторов ритмов альфа-диапазонов

с произвольными движениями вибрисс. Эта проблема по-прежнему остается остается актуальной. Задачей наших исследований являлось выявление закономерностей организации и выполнения произвольных движений вибрисс в состоянии спокойного бодрствования и дремоты с преобладанием альфа-частотной веретенообразной активности. Острые опыты проводились на частично обездвиженных с помощью тубокурарина крысах. В качестве датчика движения вибрисс были выбраны высокочувствительные тензометрические волосковые датчики. Регистрация фоновой активности проводилась стеклянными микроэлектродами, заполненными 2,5 М раствором NaCl. Electrodes погружались в соматическую кору, в зону проекции вибрисс; в моторную кору, а также в специфическое релейное и неспецифическое ядра таламуса. В состоянии спокойного бодрствования или легкой дремоты самопроизвольные движения могли наблюдаться и на фоне альфа-подобных колебаний. Произвольные движения в этом функциональном состоянии чаще всего наблюдались в конце веретена, а не в начальной его части. Это связано с тем, что по нашим данным в конечной части веретена происходит восстановление исходной возбудимости корковых колонок, обусловленное устранением избыточной гиперполяризации нейронов во время веретена. Важно отметить, что и в случае предшествующей веретенообразной активности, начало движения совпадают с отрицательной фазой потенциала. После выполнения движения амплитуда веретен резко уменьшается, также как и степень их синхронизации между различными колонками сенсомоторной коры. Причем, за 300-500 мс до начала движения наблюдается рост степени синхронизации и синфазности веретенообразной активности между разными колонками соматической коры, моторной корой, а в ряде случаев и таламусом. Нами выявлен рост синхронизации фоновой фокальной активности между колонками сенсорной коры и зоной представительства вибрисс в моторной коре. Это позволяет предполагать, что участие сенсорных зон не сводится только к обработке афферентной информации и анализу результатов действия, но они принимают участие и в этапах планирования и прогнозирования результатов действия. Возможно, сенсорные зоны коры регулируют поток сенсорной информации к моторной коре во время активных ощупывающих движений вибрисс. Нами также показано, что специфические и неспецифические ядра таламуса также принимают участие в организации и выполнении произвольных движений вибрисс. Мы полагаем, что в работе системы вибрисс большое значение имеют таламо-кортикальные отношения, роль которых связана не только с обработкой сенсорной информации, но и с участием в формировании моторных команд.

Работа поддержана грантом РФФИ № 07-04-00424, грантом Минобразования 2.1.1/1129.

## ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КАРТ-ПЕПТИДА НА ЦИКЛ БОДРСТВОВАНИЯ-СОН

*Белова В.А.*

*Институт эволюционной физиологии и  
биохимии им. И.М. Сеченова РАН,  
Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: [belova.vika@gmail.com](mailto:belova.vika@gmail.com)*

## ELECTROPHYSIOLOGICAL INVESTIGATION OF CART PEPTIDE INFLUENCE ON SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE

*Belova V.A.*

*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology/Biochemistry,  
Russian Academy of Sciences  
S.-Petersburg, Russia*

Кокаин-амфетамин регуляторный транскрипт (КАРТ) - пептид массой 5кД, выявлен во многих структурах мозга у представителей различных классов животных. Известно, что КАРТ участвует в регуляции разнообразных физиологических процессов: в пищевом поведении как фактор торможения аппетита, в стрессорном ответе, двигательной активности, ноцицепции, сенсорных и эндокринных процессах и др. Иммуногистохимически КАРТ-иммунореактивные структуры обнаружены в различных сомногенных зонах мозга: в преоптической области гипоталамуса, в частности, в медианном (MnPN) и вентролатеральном ядрах, в ядрах септума, в красном ядре, в голубом пятне и др. Нам неизвестны какие-либо исследования влияния КАРТ на активацию сна, однако КАРТ-иммунореактивные отростки выявлены и вокруг ГАМК-эргических нейронов. Ранее в нашей лаборатории были обнаружены изменения иммунореактивного КАРТ в различных структурах мозга на фоне 2 ч постдепривационного сна. Целью настоящего исследования было оценить роль КАРТ в регуляции цикла бодрствование-сон. Эксперимент проводили на половозрелых самцах крыс линии Вистар (n=5). Предварительно животным под наркозом вживляли никромовые электроды в соматосенсорную кору, гиппокамп, носовую кость (референтный электрод), а также канюлю в преоптическую область гипоталамуса. После операции животные в течение недели адаптировались к новому состоянию и привыкали к экспериментальной камере. Монопольную регистрацию ЭЭГ проводили с 14-00 до 17-00 часов – во время преимущественного дневного сна у крыс. Также все действия животных во время эксперимента записывали в журнал, для того, чтобы исключить артефакты при анализе записей ЭЭГ. После окончания эксперимента проводили морфологический контроль области вживления

канюли. В первый день в качестве контроля животным делали внутримозговую инъекцию 1  $\mu$ l фосфатного буфера в 14-00, во второй день в такое же время животным вводили 1  $\mu$ l раствора КАРТ (0,2 nmol). У контрольных животных в течение 3-х часов после инъекции фосфатного буфера суммарное время бодрствования составило  $40\% \pm 5\%$ , медленноволновая фаза сна (МФС)  $49\% \pm 4\%$ , быстроволновая фаза сна (БФС)  $10\% \pm 2\%$ , кроме того  $1\% \pm 0,0002\%$  доля времени микропробуждений (т.е. короткие эпизоды пробуждения продолжительностью 2-10 секунд во время МФС). После введения КАРТ в преоптическую область гипоталамуса доля бодрствования достоверно увеличилась на 8-19% ( $p < 0.05$ ), доля МФС уменьшилось на 6-19% ( $p < 0.05$ ), доля эпизодов микропробуждений увеличилась на 0,6-1% ( $p < 0.05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что КАРТ в дозе 0,2 nmol тормозит инициацию сна и участвует в поддержании бодрствования.

Исследование проведено на средства гранта РФФИ (07-04-01258).

## ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ АКТИВНОСТИ И ПОКОЯ У МОРСКИХ КОТИКОВ

*Беляев Е.В.<sup>1</sup>, Лямин О.И.<sup>1,2,3</sup>, Мухаметов Л.М.<sup>1</sup>, Прясллова Ю.П.<sup>1</sup>,  
Сигал Д.М.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*ООО «Утришский дельфинарий», Москва, Россия*

<sup>2</sup>*Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону, Россия*

<sup>3</sup>*Калифорнийский университет в Лос-Анджелесе, США*

*e-mail: [oilyamin@yahoo.com](mailto:oilyamin@yahoo.com)*

## CIRCADIAN RHYTHMS OF ACTIVITY AND REST IN FUR SEALS

*Belyaev E.V.<sup>1</sup>, Lyamin O.I.<sup>1,2,3</sup>, Mukhametov L.M.<sup>1</sup>,  
Pryaslova J.P.<sup>1</sup>, Siegel J.M.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Utrish Dolphinarium Ltd., Moscow, Russia,*

<sup>2</sup>*Southern Scientific Center, Russian Academy of Sciences,*

*Rostov-on-Don, Russia,*

<sup>3</sup>*Department of Psychiatry and VA GLAHS Sepulveda,  
North Hills, CA, USA*

Чередование периодов активности и покоя в течение суток происходит у наземных млекопитающих в результате работы внутреннего генератора, расположенного в супрахиазматическом ядре гипоталамуса. При отсутствии внешних воздействий циркадные ритмы проявляются в виде

“свободотекущих” (free-running) автономных ритмов активности, температуры тела, изменения концентрации гормонов и т.д. Наиболее важными внешними факторами, влияющими на активность позвоночных животных, являются регулярные изменения режима освещенности и температуры окружающей среды. Циркадные ритмы наземных животных, птиц и беспозвоночных, а также человека, детально исследованы в экспериментах с контролируемым режимом освещения. В данной работе впервые были исследованы циркадные ритмы активности-покоя у северного морского котика и их зависимость от фотопериода.

Мы проводили видеосъемку поведения шести самцов северного морского котика (возраст 2-4 года, вес 23-25 кг) при двух режимах освещения: в условиях чередования света и темноты (все 6 животных; умеренное освещение с 08 до 20 часов, яркость на поверхности воды 110 люкс, темнота с 20 до 08, освещение < 0.02 люкс), и постоянной темноты (5 животных). Котиков содержали по одному в звуко- и светоизолированном бассейне с морской водой (размер 4x4x1.5 м). Один раз в сутки в бассейне меняли воду, и после этого котиков кормили. Время смены воды и кормления животного определялось по таблице случайных чисел. Поведение котиков анализировали в 1-мин эпохах, выделяя состояния покоя и бодрствования. Продолжительность наблюдений составляла 9-15 суток (чередования света и темноты) и 15-30 (полная темнота) суток. Наблюдения проводили с ноября по конец июня, т.е. преимущественно во время пелагического (миграционного) периода.

В условиях чередования света и темноты все котики были более активны в светлое время и, соответственно, больше времени отдыхали (и спали) в темное время суток. В среднем  $65 \pm 8\%$  всего покоя регистрировалось в ночное время (44-92% у разных животных). У 3 из 6 котиков различия в количестве покоя в светлое и темное время при данном фотопериоде были статистически значимыми ( $p < 0.05$ , парный T-test). В условиях постоянной темноты периоды активности и покоя у всех котиков регистрировались в разное время суток без признаков свободотекущего ритма, и состояние покоя было примерно поровну распределено между ночным и дневным временем суток ( $p > 0.05$ ). Суммарная продолжительность покоя у котиков при двух разных режимах освещения не отличалась.

Таким образом, активность северных морских котиков при определенных условиях зависит от режима освещения. Совершенно неожиданный результат данного исследования – отсутствие у исследованных нами морских котиков свободно текущего циркадного ритма активности - покоя в условиях постоянной темноты. Необходимо проведение дальнейших исследований особенностей цикла активности-покоя у морских котиков в условиях контролируемого действия внешних и внутренних факторов для понимания сходства и различий в работе внутреннего пейсмейкера у морских и наземных млекопитающих.

## РЕЗКИЕ ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛИ ПРИ ЭРЕКЦИЯХ ВО СНЕ У 69- ЛЕТНЕГО БОЛЬНОГО

*Буда Б. Л.<sup>1</sup>, Тот Г. А.<sup>2</sup>, Буда-Солноки В.<sup>1</sup>, Бодиж Р.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Частная клиника нейросомнологи, Сомбатей,*

*<sup>2</sup>Исследовательский центр биологии человека, Университет Западной  
Венгрии, Сомбатей,*

*<sup>3</sup>Институт поведенческих наук, Семмельвейский Университет,  
Будапешт, Венгрия*

*e-mail: [drbuda@t-online.hu](mailto:drbuda@t-online.hu)*

## SEVERE CHRONIC SLEEP-RELATED PAINFUL ERECTIONS IN A 69- YEAR-OLD PATIENT

*Buda B. L.<sup>1</sup>, Tóth G. A.<sup>2</sup>, Buda-Szolnoki V.<sup>1</sup>, Bódizs R.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Private Practice for Neurosomnology, Szombathely, Hungary*

*<sup>2</sup>Research Centre for Human Biology, Savaria Campus, University of West  
Hungary, Szombathely, Hungary*

*<sup>3</sup>Institute of Behavioural Sciences, Semmelweis University, Budapest, Hungary*

Sleep-related painful erections (SRPE) are characterized by penile pain occurring during nocturnal erections, typically during rapid eye movement (REM) sleep phase. Patients with SRPE usually report repeated awakenings either with a partial or with full erection associated with definite pain. Awakenings often cause REM-fragmentation and deprivation, interrupt dreaming, and sleep loss, if persistent, may result in severe insomnia, anxiety, tension, irritability, and excessive daytime sleepiness. Sexual erections while awake are, however, never accompanied by pain. Until now, the phenomenon of SRPE is not well understood.

The disorder seems to be rare, occurring in less than 1 per cent of patients complaining of some kind of sexual and/or erectile problems. The rarity of the published cases, however, probably does not reflect the actual prevalence of SRPE. Painful erections generally occur without apparent penile pathology. Peyronie's disease and phimosis may be present in certain cases but rarely account for the sleep-related painful sensations during nocturnal erection. The disease can begin at any age. Most patients with this condition are, however, over 40 years of age. An analogous disorder in females with painful clitoral erections has not been described.

There is usually no difficulty in differentiating SRPE from other disorders of insomnia or excessive sleepiness, as patients are quite aware that their awakenings result from painful erections.

The authors present the case of a 69-year-old patient with multiple-type hyperlipoproteinaemia and myocardial infarction (2002) in his history. His first complaints began 4 years ago. During frequent nocturnal awakenings he

experienced hard-to-define burning, tingling sensations in symmetric hypogastric localisation. Interestingly, these prickling, pulling sensations sometimes involved the skin of both legs, and, occasionally, the arms and hands as well. At that time, however, no definite erection-associated penile pain was present yet. Just after awakening the patient used to urinate. Micturating quite a small amount consistently brought him complete relief.

In spite of an urologic treatment for 18 months with the diagnosis of benign prostatic hyperplasia, no improvement could be observed by the patient. As a next step, mianserin and alprazolam was administered by a psychiatrist, with no success at all. Then, probably suspecting an irritable bowel syndrome, pinaverium was tried by a gastroenterologist. 2 years after the beginning of the complaints sertralin and clonazepamum were administered. After 4 months' distinct improvement a definite relapse could be observed. From that time on, the leading complaint was the painful nocturnal erection reoccurring at stable intervals of 90-120 minutes each night.

Abdominal computer tomography, gastroscopy, colonoscopy, radiological scanning of the vertebral column, angiologic examination, cystoscopy revealed no pathological findings. Even the surgical correction of the patient's bilateral inguinal hernia did not prove to have a remedial effect. Based on the partial similarity of the symptoms to those observed in restless legs syndrome, dopamine agonist treatment options (pramipexole and ropinirole, respectively) were futilely tested. Assuming the neuropathic character of the pain, carbamazepine has been tried out, and, suspecting nocturnal leg cramps, chinine and chinidine were deployed as well.

Finally, after 4 years, the co-administration of 25 mg clozapine and 10 mg baclofen revealed in a complete remission lasting for 6 months already. This solution is consonant with the literature data stating that only clonazepam, baclofen and clozapine are likely to have a long term beneficial effect in SRPE.

## ПЕРЕСТРОЙКА ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ ТЕМПЕРАТУРЫ И КАЛЬЦИЯ У КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ СЕМАКСА

*Будкевич Р.О.<sup>1</sup>, Будкевич Е.В.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Северо-Кавказский государственный технический университет,*

*<sup>2</sup>Ставропольская государственная медицинская академия,*

*Ставрополь Россия*

*e-mail: [budkev@mail.ru](mailto:budkev@mail.ru)*

## REORGANIZATION OF TEMPERATURE AND CALCIUM CIRCADIAN RHYTHMS IN RATS UNDER THE INFLUENCE OF SEMAX

*Budkevich R.O.<sup>1</sup>, Budkevich E.V.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>North Caucasus State Technical University*

*<sup>2</sup>Stavropol State Medical Academy, Stavropol, Russia*

Организация циркадианных ритмов (ЦР) тесно связана со сном. Так, в двухпроцессорной модели А. Борбели, регуляция цикла сон-бодрствование рассматривается как результат взаимодействия «гомеостатического» и «циркадианного» процессов. Известно, что семакс (АКТГ4-10) влияет на организацию сна и вносит изменения в организацию ЦР. Однако роль семакса в перестройке ЦР изучена недостаточно. Цель исследования: изучить влияние семакса на перестройку ЦР ректальной температуры и общего кальция в плазме крови у крыс при смещении светового режима.

Эксперименты выполнены на взрослых крысах линии Вистар. Уровень общего кальция (ОК) и ректальную температуру (Т) определяли 6 раз в сутки при стандартном световом режиме (ССР) (12С:12Т) и через 1, 2, и 3 недели нового светового режима (НСР) (14С:10Т). В опытной группе один раз в сутки интраназально вводили семакс (0,1 мг/кг) - первые 3 суток НСР, а в контроле - физиологический раствор. Данные обрабатывались с использованием косинор-анализа.

В условиях ССР у животных уровень ОК в плазме крови имел суточную ритмичность. По данным косинор-анализа мезор составил 2,04 ммоль/л с амплитудой 0,08 ммоль/л и акрофазой 12,3 ч. ЦР Т характеризовался мезором – 37,7С, амплитудой 0,11С и акрофазой, приходившейся на 0,7 ч. Сравнение ЦР ОК и ЦР Т в условиях ССР выявило противоположность положения акрофаз.

В контрольной группе ЦР ОК через неделю НСР выявлено достоверное снижение мезора и амплитуды ритма, акрофаза мигрировала на 10 часов, что соответствовало ожидаемому времени акрофазы в новых условиях. Через две недели НСР мезор и акрофаза ритма не меняются, а отмечается только рост амплитуды. К концу третьей недели ритмика восстанавливается с параметрами, как до смещения светового режима: амплитуда - 0,06 ммоль/л,

акрофаза регистрируется в 16,1 ч. Мезор увеличивается, но не достигает исходной величины.

В условиях НСР уже через неделю формировался ожидаемый ЦР Т. Мезор температуры достоверно снижался, а амплитуда росла и акрофаза сместилась на 12 ч. Через две недели мезор и амплитуда растут, акрофаза характеризуется тенденцией к миграции. Через три недели НСР мезор и амплитуда снижаются без значительных изменений акрофазы.

Введение семакса в начале НСР приводит к достоверному росту мезора и амплитуды ЦР ОК без изменения акрофазы в сравнении с контролем в конце первой недели. Через две недели ЦР разрушается. Третья неделя завершалась формированием ЦР с ростом мезора и амплитуды, положение акрофазы смещено относительно контроля на 14,6 ч и регистрируется в 1,5 ч, что соответствует новому световому «времязадателю» (zeitgeber). ЦР Т крыс при сравнении с контролем характеризовался: на 1-й недели изменением только акрофазы с более ранним ее положением в опыте; на 2-й недели продолжается миграция акрофаз на более ранние часы с ростом амплитуды; на 3-й недели регистрировался только рост мезора.

Таким образом, выявлены ЦР с противоположным положением акрофаз общего кальция в плазме крови и ректальной температуры. Новый световой режим приводит к перестройке ЦР данных показателей уже через одну неделю. Новый ЦР температуры сохраняется, и характеризуется только колебаниями амплитуды и мезора. ЦР общего кальция через три недели возвращается к характеристикам, соответствующим исходным. Использование семакса приводит к росту амплитуды и разрушению ЦР общего кальция с формированием ожидаемой структуры ритма позже - только к концу третьей недели. Перестройка температурного ритма отличается от контроля фазовым запаздыванием и ростом амплитуды и мезора. Следовательно, нейропептид семакс замедляет перестройку циркадианных ритмов при смещении «времяздателя», изменяет амплитудно-фазовую структуру ритмов в сравнении с контролем и может быть нейрхимическим компонентом регуляции цикла сон-бодрствование.

## ИЗУЧЕНИЕ ИНСОМНИИ В СОВРЕМЕННОМ ВЫСШЕМ ОБРАЗОВАНИИ

*Буриков А.А., Нехороший А.А., Лысенко В.С., Кутенко М.А.  
Лаборатория нейробиологии поведения,  
кафедра общей биологии ПИ ЮФУ Ростов-на-Дону, Россия  
e-mail: [nej-lab@yandex.ru](mailto:nej-lab@yandex.ru)*

## THE STUDY OF INSOMNIA IN MODERN HIGHER EDUCATION

*Burikov A.A., Nekhoroshiy A.A., Lysenko V.S., Kutenko M.A.  
Laboratory of Neurobiology, Dept. of General Biology,  
Rostov State Pedagogical Institute, SFU, Rostov-on-Don, Russia*

Современное высшее образование отличается разнообразием содержания основных учебных курсов естественнонаучного профиля. Но остаются некоторые проблемы, которые не рассматриваются в процессе обучения и подготовки профессиональных кадров данного направления. К ним относится отражение основных вопросов сомнологии, а именно особенностей нарушения сна (а точнее, инсомнии). Поскольку понимание центральных механизмов нарушения сна необходимо для правильной организации учебно-научной и практической деятельности студентов. В связи с этим особую значимость играет сон как адаптационный механизм, направленный на переработку и нейтрализацию стрессовой, конфликтной информации в условиях недостаточности защитно-компенсаторных механизмов бодрствования. При действии различных психоэмоциональных факторов (в том числе, и экзаменов), наличии всевозможных патологий, воспалительных процессов, при неправильном образе жизни, могут возникать нервные срывы, а также разнообразные нарушения сна и адаптации. Среди различных вариантов расстройств сна, безусловно, лидируют инсомнии.

Инсомния (бессонница) определяется как сложность при засыпании, поддержании сна, его продолжительности, а также качества, которые приводят к снижению повседневной активности, несмотря на наличие адекватных возможностей, и условий для сна. Под сложностью поддержания сна подразумевают просыпание раньше желаемого срока, после того момента, как человек заснул. Механизмы возникновения частых ночных пробуждений в настоящее время мало изучены. Расстройства сна оказывают негативное воздействие на состояние здоровья, качество жизни, эффективность обучения и профессиональную деятельность человека, осложняют его отношения с семьей и обществом. Нарушения сна вызывают когнитивные и психомоторные нарушения и, в связи с этим, отрицательно сказываются на успеваемости студентов. Последствия расстройств сна

ложатся тяжёлым бременем на общество. Многочисленные исследования показали, что биологическая потребность во сне в юношеском возрасте, по сравнению с периодом второго детства, не уменьшается и составляет более 9,5 часов в сутки. Однако, как показали широкомасштабные обследования, подростки и лица юношеского возраста спят значительно меньше, чем дети – в среднем 7 – 7,5 часов.

Таким образом, инсомния - это распространенный синдром, адекватная оценка которого возможна только с учетом всего многообразия вызывающих его факторов. Охрана сна – это важнейший механизм поддержания оптимального состояния здоровья у студентов в системе современного высшего образования. Каждый студент должен иметь представление об основных механизмах и особенностях инсомнии и её влиянии на общее состояние здоровья, а значит и на весь процесс обучения в стенах высшего учебного заведения. Следовательно, включение этих аспектов в содержание образования носит прикладной характер и способствует реализации общих целей и задач естественнонаучного образования в современном обществе.

## **СНОВИДЕНИЯ**

*Буриков А.А., Нехороший А.А., Лысенко В.С., Кутенко М.А.  
Лаборатория нейробиологии поведения,  
Кафедра Общей Биологии ПИ ЮФУ Ростов-на-Дону, Россия  
e-mail: [nej-lab@yandex.ru](mailto:nej-lab@yandex.ru)*

## **DREAMS**

*Burikov A.A., Nekhoroshiy A.A., Lysenko V.S., Kutenko M.A.  
Laboratory of Neurobiology, Dept. of General Biology,  
Rostov State Pedagogical Institute, SFU, Rostov-on-Don, Russia*

Сновидения - это неотъемлемо значимая и ритмически повторяемая во время сна психическая активность человека, проявляющаяся как результат отражения совокупности ментальных, физиологических, биохимических и психологических процессов в организме; это субъективно переживаемые представления, преимущественно зрительные, связанные с активизацией коры головного мозга, особенно в правом полушарии, что соответствует преобладанию во сне пространственно-образного мышления. При этом отражение объективной реальности и знание о себе как о субъекте познания изменено - человек не осознает себя видящим сон.

Сюжеты сна в образной символической форме отражают мотивы, установки, желания и интересы субъекта. Сновидения эмоционально

стабилизируют внутренние конфликты и служат психологической защитой, восстанавливая поисковую активность. Преобладание образного мышления ведет к положительному влиянию на процессы творчества. Неполноценность или ограничение проявления сновидений приводит к возникновению неврозов и психосоматических заболеваний.

Можно разделить сновидения на три категории. Во-первых, различаются сновидения вполне осмысленные, понятные, то есть допускающие без дальнейших затруднений объяснение их с точки зрения нормальной жизни. Таких сновидений много; они по большей части кратки и, в общем, кажутся нам не заслуживающими особого внимания, так как в них отсутствует всё то, что могло бы пробудить удивление и показаться странным. Другую группу образуют странные сновидения, потому что мы не можем связать их смысл с нашей жизнью. К третьей группе относятся бессвязные сновидения, которые лишены смысла, непонятны и бессмысленны. Противопоставление явного и скрытого содержания сновидения имеет значение только для сновидений второй и ещё более третьей категории. Здесь мы встречаемся с загадками, которые исчезают лишь после замещения явного сновидения скрытыми его мыслями. Между непонятным и спутанным характером сновидения, с одной стороны, и затруднениями при сообщении скрытых мыслей сновидения – с другой, имеется какая-то интимная и закономерная связь. Прежде чем исследовать природу этой связи, полезно будет ознакомиться с более понятными сновидениями первой категории, в которых явное и скрытое содержание совпадают, то есть которые обходятся без работы сновидения.

Сновидения имеют много общего с такими психическими явлениями как галлюцинации, иллюзии, видения, воображение, фантазии, гипнотические состояния сознания, что позволяет предположить существование некоего единого механизма возникновения этих явлений. Существует достаточно много теорий и предположений относительно причин возникновения и психической организации сновидений, но большинство из них являются малоубедительными и часто неясными, туманными, противоречивыми по сути. Единой, всеобщей, стройной, общепризнанной теории снов пока не существует. Проблема теории и подходов к изучению скрытой психической деятельности человека остается открытой.

## **РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К ИЗУЧЕНИЮ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ ЛОШАДЕЙ В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИИ И СВОБОДНОГО ПОВЕДЕНИЯ**

*Вербицкий Е.В., Лямин О.И., Войнов В.Б., Сысоева Ю.Ю.  
Южный научный центр РАН, Ростов на Дону, Россия*

## **DEVELOPING OF APPROACHS TO THE STUDY OF SLEEP-WAKING CYCLE IN HORSES DURING IMMOBILIZATION AND FREE BEHAVIOR**

*Verbitsky E.V., Liamin O.I., Voinov A.B., Sysoeva Yu.Yu.  
Southern Scientific Center RAS, Rostov on Don, Russia*

Сон лошадей, как и других копытных, имеет свои особенности. Главная из них - это способность спать стоя, которая обусловлена их образом жизни. Замещение большей части сна, реализуемого лежа, на сон стоя происходит после рождения, чаще всего по достижению годовалого возраста. Хотя возможность сна лежа у большей части лошадей сохраняется, но реализуется она только в условиях полной безопасности. При сохранении возможности тревожного реагирования лошади спят стоя. Опыт содержания лошадей в неволе показывает, что они могут спать стоя в течение всей жизни. В связи с этим возникает необходимость изучения ночного сна, тревожности и поведенческой реактивности лошадей в последующем бодрствовании при содержании в неволе, а также у тех особей, которые одичали и ведут свободный образ жизни.

С этой целью были проведены электрофизиологические исследования ночного сна лошадей в положении стоя в расколе, существенно ограничивающем подвижность животного, которое было связано кабелем с регистрирующей аппаратурой и компьютером. Кроме того, разрабатывался подход к проведению исследований цикла сон-бодрствование лошадей, который отличался от традиционных «кабельных» методов изучения сна животных, у которых подвижность ограничена, а время регистрации за счет этого сокращено. Одной из составляющих указанного оригинального подхода являлись портативные рекордеры для фиксации электрофизиологических показателей цикла сон-бодрствование в течение 3-х и более суток. Другой составляющей была разработка методики вживления под общей анестезией хронических электродов для эпидуральных отведений активности головного мозга, тонуса мышц, а также для имплантации рекордеров и актиметров под кожу животного. Третьей составляющей была разработка последовательности проведения наблюдений за животным с имплантами, включая повторную операцию по извлечению регистрирующих

устройств, снятию электродов и постоперационной реабилитации животных для возвращения их в табун.

Реализация вышеуказанного подхода к проведению исследований цикла сон-бодрствование лошадей дала возможность выполнить сравнительный анализ ночного сна лошади в расколе стоя и ночного сна лошади, которая находилась в загоне в свободном поведении и могла ночью как стоять, так и лежать. В последнем случае были выделены эпизоды сна в положении лежа и стоя. При анализе этих эпизодов выясняется, что характер сна в положении стоя при полном ограничении подвижности, характер сна в положении стоя с ограничением перемещений размерами загона, и характер сна в положении лежа в этом же загоне - имеют свои отличия. Указанные отличия связываются с возможностью тревожного реагирования лошадей, которое необходимо для сохранения животных в природе. Это инициирует новые вопросы в понимании репаративной функции ночного сна, реализуемой у лошадей в отличие от других млекопитающих без резкого снижения мышечного тонуса. Такие особенности объединяют сон лошадей с характерными отличиями сна других млекопитающих, ведущих водный или полуводный образ жизни. Сравнительное изучение сна и бодрствования указанных животных с использованием разработанного подхода может открыть новые страницы в понимании тех функций сна, которые необходимы для адаптации млекопитающих к жизнедеятельности в цикле сон-бодрствование, как на суше, так и в водной среде.

## **УХУЖДЕНИЕ НОЧНОГО СНА СНИЖАЕТ АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

*Войнов В.Б., Вербицкий Е.В.  
Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону, Россия  
e-mail: [voinov@mmbi.krinc.ru](mailto:voinov@mmbi.krinc.ru)*

## **IMPAIRMENT OF NIGHT SLEEP REDUCES ADAPTIVE CAPACITIES OF YOUNG SCHOOLCHILDREN**

*Voinov V. B., Verbitsky E. V.  
Southern Scientific Centre RAS, Rostov-on-Don, Russia*

Достаточно известно, что по мере взросления ребенка снижается общее количество суточного сна. В 5 лет ребенку требуется 11 часов ночного сна, а начиная с 9-12 лет – 9-10 часов. Структура ночного сна у детей младшего и старшего школьного возраста, по сравнению со сном взрослых людей, характеризуется меньшей представленностью первой и второй стадий.

Характерной особенностью онтогенеза сна является тенденция к снижению доли глубокого дельта-сна при относительном росте парадоксального сна. И в целом структура, эффективность сна, особенности засыпания и пробуждения зависят от созревания регуляторных систем, что очевидно должно находить аналогии в параметрах бодрствования ребенка, в становлении его поведенческой реактивности. При поступлении детей в школу каждый из них переживает ситуацию общего напряжения систем регуляции организма, которая, порой, определяет формирование состояния дезадаптации. Многообразие действия на ребенка школьной среды, можно свести к набору важнейших факторов: возрастающие физические (в первую очередь, статические), эмоциональные и информационные нагрузки; изменение режима жизни (питания, сна, бодрствования); высокие требования к уровню развития внимания, памяти, мышления, специальных моторных навыков (письмо, рисование и т.д.); интенсификация процессов социализации (расширение и усложнение контактов с людьми, возросшие требования к ответственности ребенка за свои поступки, формирование мировоззрения, личности). Очень часто дети весьма эмоционально реагируют на текущие проблемы, формируя состояния тревоги, протестные формы поведения. В этой ситуации страдает эффективность, качество ночного сна. В наших исследованиях было показано, что у детей с признаками дезадаптации к школьным условиям эффективность сна, оцениваемая по отношению времени нахождения в постели к электрографической продолжительности сна, достоверно ниже, чем у сверстников, несмотря на то, что в постели они могут находиться большее время. Во всех случаях детей с признаками выраженной дезадаптации в ночном сне отмечается большее число просыпаний, в некоторых случаях – сноговорение, снохождение. У детей также наблюдается много кортикальных и подкорковых активаций с резким увеличением амплитуды паттернов электромиограммы. ЭЭГ картина ночного сна характеризуется существенным полиморфизмом с акцентом на медленноволновые составляющие, особенно у 6-7 летних детей. В соответствии с этим следует предположить, что описанные признаки ухудшения ночного сна, указывают, при отсутствии других патологий, на слабость высших неокортикальных (фронтальных) регуляторных структур, на дискоординацию в системе неокортекс-таламус-гипоталамус, реализующей общую регуляцию циркадианного ритма жизнедеятельности человека. Кроме того, достаточно распространенный феномен ночного сна детей – апноэ/гипопноэ, приводит к ночной гипоксемии, что сказывается на эффективности сна через снижение репаративных процессов и оказывает негативное влияние на общее развитие ребенка. Работы, проведенные совместно со специалистами Дорожной клинической больницы (г.Ростов-на-Дону), показали, что хирургическое устранение причин обструктивного апноэ сна существенным образом улучшает характер поведения детей, темпы их развития.

# СИСТЕМА АВТОМАТИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ БОДРСТВОВАНИЯ ВОДИТЕЛЯ ПО ПАРАМЕТРАМ ЗАКРЫВАНИЯ ГЛАЗ

*Дементиев В.В.<sup>1</sup>, Дорохов В.Б.<sup>2</sup>, Бабин Д.Н.<sup>3</sup>, Мазуренко И.Л.<sup>3</sup>,  
Холоденко А.Б.<sup>3</sup>, Уранцев А.В.<sup>3</sup>, Пархоменко Д.В.<sup>3</sup>, Шахнарович В.М.<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup>Институт радиотехники и электроники РАН, Москва*

*<sup>2</sup>Институт высшей нервной деятельности  
и нейрофизиологии РАН, Москва*

*<sup>3</sup>Механико-математический факультет МГУ  
им. М.В. Ломоносова, Москва*

*<sup>4</sup>ЗАО «НЕЙРОКОМ», Москва*

*e-mail: [v.dementienko@neurocom.ru](mailto:v.dementienko@neurocom.ru)*

## SYSTEM OF OCULAR MEASURES OF DRIVER ALERTNESS

*Dementienko V.V.<sup>1</sup>, Dorokhov V.B.<sup>2</sup>, Babin D.N.<sup>3</sup>, Mazurenko I.L.<sup>3</sup>, Kholodenko  
A.B.<sup>3</sup>, Urantsev A.V.<sup>3</sup>, Parkhomenko D.V.<sup>3</sup>, Shakhnarovich V.M.<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup>Institute of Radioengineering and Electronics RAS. Moscow.*

*<sup>2</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS. Moscow*

*<sup>3</sup>Faculty of Mechanics and Mathematics of Lomonosov  
Moscow State University Moscow*

*<sup>4</sup>J-S Company «NEUROCOM» Moscow*

Мы разработали систему, позволяющую определять уровень бодрствования у водителя по характеристике моргания. Для нахождения лица человека были использованы две неподвижные вэб-камеры. Затем информация о положении головы передавалась на привод более мощной видеокамеры для нахождения глаз, слежения за их перемещением и определением характеристик моргания.

Для восстановления трехмерного положения головы применялось слежение за «характерными точками» лица. Построенная система имеет небольшой уровень ошибки и устойчива к экстремальным событиям (резкие повороты головы, выпадение из кадра части характерных точек). Наличие моргания определялось методом скрытых марковских моделей и алгоритмом Баума-Уэлша.

Экспериментальная установка для исследования морганий и движений глаз при нарушении операторской деятельности при засыпании состоит из автомобильного симулятора, безконтактной видеосистемы для исследования движений глаз (Eyegaze Development System, LC Technologies, USA), видеокамер и многоканального полиграфа («ПОЛИСОН», пр-во ЗАО «НЕЙРОКОМ», Россия) для регистрации различных физиологических показателей. Идентификация эпизодов засыпания проводилась с помощью

экспертной оценки с учетом внешнего вида испытуемого, поведенческих ошибок и появления физиологических показателей микроэпизодов сна («микросон»). Для идентификации засыпаний по характеристикам моргания использовалось два параметра: частота морганий в минуту и средняя продолжительность моргания.

Эксперименты с засыпанием показали, что этих параметров достаточно для предсказания первого засыпания испытуемого за три минуты до его начала. Повторные засыпания нашей системой точно не предсказывалось, если пробудившийся после «микросна» испытуемый бодрствовал менее 10 минут. Уровень ложных тревог метода составлял 1 раз в 24 минуты, что вполне приемлемо. Работа над системой продолжается.

Работа поддержана грантами: РГНФ № 08-06-00598а, РФФИ № 09-06-12040афи-м и программой Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине»

## **ФОКАЛЬНЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ И СОН У КРЫС**

*Евдокименко А.Н.<sup>1</sup>, Русакова И.М.<sup>2</sup>, Фесенко Г.Н.<sup>3</sup>, Ковальзон В.М.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>НИИ неврологии РАМН,*

*<sup>2</sup>Факультет фундаментальной медицины МГУ,*

*<sup>3</sup>Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова РАН*

*Москва, Россия*

*e-mail: [kovalzon@sevin.ru](mailto:kovalzon@sevin.ru)*

## **FOCAL ISCHEMIC STROKE AND SLEEP IN RATS**

*Evdokimenko A.N.<sup>1</sup>, Rusakova I.M.<sup>2</sup>, Fesenko G.N.<sup>3</sup>, Kovalzon V.M.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;*

*<sup>2</sup>Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University;*

*<sup>3</sup>Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences;*

*Moscow, Russia*

С целью проверки гипотезы об участии механизмов регуляции цикла сон-бодрствование в восстановительных процессах, происходящих в ткани мозга после ее ишемизации, группе взрослых крыс-самцов под авертиновым наркозом (1 мг/кг, в/б) вживляли электроды для регистрации ээг неокортекса, гиппокампа и ЭМГ шейных мышц. После 1-недельного периода послеоперационного отдыха и восстановления животных помещали в индивидуальные экспериментальные камеры, где в условиях свободного поведения при световом режиме 12/12 после дополнительного 1-недельного периода адаптации проводили непрерывную 24-часовую регистрацию с помощью цифрового полисомнографа. По окончании фоновой записи крыс

извлекали и под авертиновым наркозом проводили унилатеральную окклюзию среднемозговой артерии путем введения филамента на 30 минут в сочетании с постоянной перевязкой ипсилатеральной общей сонной артерии. Контрольным животным производили ту же операцию, но филамент не вводили и лигатуру не затягивали. После выхода из наркоза определяли неврологический дефицит у ишемизированных животных. Затем крыс помещали обратно в камеры и продолжали регистрацию в течение 5 последующих суток. По окончании опытов животные были забиты, мозг извлечен и подвергнут морфологическому исследованию (гематоксилен-эозин). Впервые обнаружено характерное изменение структуры сна после фокального экспериментального ишемического инсульта у крыс, состоящее в статистически значимом (по сравнению с контролем) двукратном увеличении суммарной продолжительности медленного сна (МС) в первый после окклюзии темный 12-часовой период суток. В последующие «ночные» периоды это увеличение постепенно сглаживалось и исчезало на 5-е сутки после ишемизации. Увеличение МС происходило за счет сокращения времени бодрствования и удлинения средней длительности периодов сна без их учащения. Увеличение МС в светлые периоды последующих после ишемизации суток было недостоверным. Увеличение *быстрого* сна достигало статистической значимости лишь в первую «ночь» после окклюзии. Нейроморфологическое исследование выявило значительное усиление глиоза и разрушение нейронов в очаге экспериментального ишемического инсульта в области подкорковых ядер системы стриатума ипсилатерального полушария головного мозга. Результаты свидетельствуют о взаимосвязи механизмов регенерации нервной ткани с процессом естественного сна, и могут быть использованы в неврологической клинике для оценки состояний, прогноза и подбора методов лечения у больных с ишемическим инсультом.

## **ХРОНОБИОЛОГИЯ СНА**

*Загускин С.Л. , Гуров Ю.В.  
НИИ физики Южного Федерального университета,  
Ростов-на-Дону, Россия  
e-mail: [zag@ip.rsu.ru](mailto:zag@ip.rsu.ru)*

## **CHRONOBIOLOGY OF SLEEP**

*Zaguskin S.L., Gurov Yu.V.  
Southern Federal University, Physics Research Institute,  
Rostov-on-Don, Russia*

Эволюция прокариотов и эукариотов сопровождалась согласованием ритмов чередования активной и пассивной стратегий поддержания устойчивости с ритмами внешней среды. Активной стратегии, позволяющей увеличивать организацию, усилить рост или размножение, соответствуют фазы увеличения доступной внешней энергии, пассивной стратегии увеличения экономичности – фазы снижения энергии ритмов внешней среды. Иерархия ритмов золь-гель переходов в компартментах клетки любого организма отражает адаптивные приспособления к временной организации внешней среды. Увеличение геля относительно золя (диффузия в гели на 7 порядков меньше) уменьшает метаболизм и функцию. Переход золя в гель сопровождается гидродинамическим ударом, в результате которого генерируются акустические и электромагнитные поля, являющиеся информационными сигналами между компартментами клетки, между клетками, органами и организмами. Адресные гуморальные и нервные сигналы лишь добавляются в эволюции к этой основной информационной функции. Увеличение геля относительно золя имеет место при торможении функции, анабиозе, цистировании клетки, зимней спячке. Однако появление у эукариотов в отличие от прокариотов околосоточных ритмов и футильных циклов энергетике позволяет сохранять в клетках высокий уровень функции и (или) метаболизма несмотря на относительное увеличение геля, например под действием мелатонина.

Разработан способ и аппарат для усиления продукции мелатонина в эпифизе с помощью биоуправляемой лазерной терапии (патент РФ 2149044 от 17.03.99).

Разработана естественная эволюционная классификация биоритмов и математическая модель взаимосвязи ритмов клетки. Изучена роль околосоточных ритмов в фазовой подстройке и нормализации околосоточных ритмов.

Разработаны хронобиологические алгоритмы диагностики заболеваний сердца по мультифрактальной размерности и скатерограммам максимумов и

минимумов R-R интервалов ЭКГ в дневное и ночное время. Полученные результаты хронодиагностики при холтеровском кардиомониторировании больных и здоровых людей указывают на возможность прогнозировать течение заболевания и оценивать эффективность лечения больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и аритмией. Для объективной оценки изображений модифицированных скатерограмм написана программа их распознавания с помощью нейронных сетей после обучения по тестовым изображениям для больных и здоровых людей. Оказалось возможным прогнозировать ухудшение состояния больных или индивидуальную неэффективность стандартной лекарственной терапии при нарушении окологасовых ритмов коэффициента корреляции Пирсона R-R интервалов, происходящих только в ночное время суток. Показана возможность нормализация сна, вегетативного статуса и лечение зимней депрессии с помощью биоуправляемой светотерапии (аппарат "Свет-био") и дыхательной гимнастики (аппарат "Домашний доктор и учитель").

## **УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА СНА ПОСРЕДСТВОМ ИЗБИРАТЕЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ВО СНЕ**

*Индурский П.А., Дунаевский Л.В., Шахнарвич В.М., Дементиенко В.В.  
ЗАО "НЕЙРОКОМ", Москва, Россия  
e-mail: [info@neurocom.ru](mailto:info@neurocom.ru)*

## **IMPROVEMENT OF SLEEP QUALITY BY SELECTED STIMULATION DURING SLEEP**

*Indursky P.A., Dunaevsky L.V., Shakhnarovich V.M., Dementienko V.V.  
"Neurokom" Ltd., Moscow, Russia*

Регуляция структуры сна в целях его нормализации является одной из ключевых задач сомнологии. Управление структурой сна дает возможность нормализовать объективные параметры сна и связанные с ним субъективные оценки, а в перспективе и применять в терапии заболеваний, связанных со сном.

Можно оптимизировать воздействия на мозг во сне с учетом специфики состояния мозга в разных фазах сна. Нами исследовалась низкочастотная стимуляция мозга (СМ) во время медленного сна (МС). В частности, мы исследовали стимуляционные методы терапии заболеваний мозга — часть физических методов терапии.

Уникальность метода, применяемого в нашей работе, заключается в селективной избирательности моментов стимуляции, связанной с

циклическими изменениями в мозге во время выполнения мозгом одной из самых важных жизненных функций – ночного сна человека. Соответствующий метод для импульсной магнитной и электрической стимуляции мозга с терапевтическими целями был зарегистрирован в качестве патента РФ на изобретение (действует с июня 2005 г.)

**Цели СМ во сне.** Первичная цель — улучшение объективных показателей сна и субъективных оценок пациентом своего состояния после пробуждения и в последующее дневное время.

Вторичная цель — ослабление или предупреждение симптоматики неврологических и психических расстройств, коморбидных расстройствам сна.

Сомнологические цели СМ в МС сне таковы: углубление фаз МС, увеличение доли дельта-сна и индекса МС-1/МС-2, улучшение динамики быстрых движений глаз (БДГ) по последовательным фазам быстрого сна (БС), консолидация фаз сна, редукция утренней гиперсомнии (если имеется) или неадекватно ранних пробуждений (если имеют место).

**Основные гипотезы.** (1). Возможно управление архитектурой ночного сна не только фармсредствами, но и физическими методами, в частности, углубление МС физическими воздействиями на мозг. (2). Углубление МС у лиц, у которых он краток, неглубок или фрагментарен, приведет к улучшению степени выполнения сном его нейрофизиологических задач, как следствие — к нормализации архитектуры сна и к улучшению субъективных оценок сна.

Нормализация объективных параметров ночного сна у лиц, страдающих расстройствами, тесно коррелирующими с расстройствами сна, приведет к улучшению состояния этих лиц. Сейчас мы в начале пути, но может считаться доказанной справедливость гипотезы (1) и в определенной степени гипотезы(2).

**Результаты.** При СМ во время МС происходит "раскачка" МС и перестройка архитектуры сна. Удаётся углубить и удлинить МС. Происходит консолидация фаз сна и улучшается динамика БДГ в последовательных фазах БС. Обсуждается тот факт, что адекватная СМ во сне вызывает сокращение общей длительности сна без снижения субъективных оценок качества сна.

Значимыми результатами, отражающими процесс стимуляции в группе испытуемых с различными оценками сна, явились: общее увеличение относительной величины медленно-волнового сна (SWS); значительное увеличение суммарной интенсивности движения глаз (EM) в быстром сне (во 2-м и 3-м циклах). Субъективные отчеты после сна имеют в целом позитивные отзывы о глубине сна, о большей удовлетворенности сном, улучшенном настроении после сна, повышении работоспособности, сохранявшееся в течение всего дня и последующих нескольких дней, сновидения после ночей со стимуляцией стали содержательнее.

**Перспективы.** Для осуществления дозированных слабых (непробуждающих, неинвазивных) воздействий на спящий мозг мы должны узнать, какие воздействия и в какие именно фазы сна оказываются терапевтически значимыми. При этом нужно точно отслеживать текущее состояние мозга (фазу и стадию сна), мгновенные и задержанные реакции мозга на воздействия, как функции от параметров этих воздействий, а также сравнивать субъективные отчеты испытуемых без воздействия («плацебо-ночи») и после стимуляции в ночном сне.

Отслеживание фаз сна оказывается возможным не только путем использования традиционных способов, основанных на электроэнцефалографии, но и путем регистрации текущей электродермальной активности кожи человека. Именно эти методы активно развиваются в одной из исследовательских групп "НЕЙРОКОМА".

## **ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ В ЦИКЛЕ СОН-БОДРСТВОВАНИЕ У СЕВЕРНЫХ МОРСКИХ КОТИКОВ**

*Кибальников А.С.<sup>1</sup>, Лямин О.И.<sup>1,2,3</sup>*

<sup>1</sup>*Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону, Россия*

<sup>2</sup>*ООО «Утришский дельфинарий», Москва, Россия*

<sup>3</sup>*Калифорнийский университет в Лос-Анджелесе, США*

*e-mail: [oiljamin@yahoo.com](mailto:oiljamin@yahoo.com)*

## **A STUDY OF CARDIO-RESPIRATORY FUNCTIONS DURING SLEEP-WAKE CYCLE IN FUR SEALS**

*Kibalnikov A.S.<sup>1</sup>, Lyamin O.I.<sup>1,2,3</sup>*

<sup>1</sup>*Southern Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, Russia*

<sup>2</sup>*Utrish Dolphinarium Ltd., Moscow, Russia*

<sup>3</sup>*Department of Psychiatry and VA GLAHS Sepulveda, North Hills, CA, USA*

Развитие дыхательной брадикардии вследствие торможения автоматизма сердца при задержке дыхания свойственно всем водным и полуводным животным. Особый интерес представляет изучение кардио-респираторных изменений при различных функциональных состояниях у полуводных млекопитающих. Несмотря на большое количество имеющихся данных об изменении частоты сердечных сокращений (ЧСС) и параметров дыхания у ластоногих в состоянии покоя на суше, а также при заныривании,

практически все исследования проводились без учета состояния животных (в первую очередь, стадии сна и бодрствования).

В данной работе мы проанализировали параметры дыхания и ЧСС в цикле сон-бодрствование на суше у двух северных морских котиков. У каждого животного были использованы данные, полученные во время одного 12-часового ночного периода записи (всего 5 циклов сна у котика 1 и 3 цикла у котика 2). Для выделения стадий сна и бодрствования животным были вживлены электроды для регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электромиограммы шейной мускулатуры, электроокулограммы одного глаза и электрокардиограммы (ЭКГ). Поведение животных оценивали визуально, а стадии сна - по общепринятым полиграфическим критериям, выделяя активное и спокойное бодрствование (СБ), медленноволновый сон (МС) и парадоксальный сон (ПС) в последовательных 20 сек эпохах анализа. Дыхательные движения регистрировали визуально по экскурсии грудной клетки или открыванию ноздрей.

Дыхание у котиков в СБ и МС было регулярным: все дыхательные паузы (ДП) варьировали в интервале от 10 до 30 сек. Гистограммы распределения ДП во время МС у обоих котиков были очень похожими (напоминали нормальное распределение) с максимумами пиков на 18 сек. Во время СБ дыхание было более варибельным, но средние значения ДП в СБ и МС практически не отличались (средняя длительность в СБ в разных циклах сна варьировала от 12 до 24 сек, и в МС – от 16 до 20 сек). В ПС у котиков время от времени регистрировались апноэ длительностью до 1 мин (2% от всех ДП, зарегистрированных в ПС у котика 1 и 9% у котика 2), за которыми следовали периоды учащенного дыхания (мгновенная частота дыхания достигала 15 вдохов в минуту).

Мгновенная ЧСС у котиков во время СБ и МС на суше варьировала от 60 до 150 сокращений в минуту в зависимости от фазы дыхательного цикла. Во время фазы вдоха ЧСС варьировала от 90 до 140, а во время апноэ изменялась от 60 до 85 сокращений в минуту. В ПС мгновенная ЧСС уменьшалась до 45 (котик 1) и 35 (котик 2) сокращений в минуту. Такие урежения ЧСС регистрировались во время наиболее продолжительных апноэ, которые, как правило, совпадали с наиболее интенсивными подергиваниями головы и конечностей, а также быстрыми движениями глаз. Во время периодов учащенного дыхания в ПС мгновенная ЧСС могла достигать 160 ударов в мин.

Таким образом, дыхание у северных морских во время сна и бодрствования на суше в целом регулярное и практически не отличается в СБ и МС. Задержки дыхания (апноэ) длительностью более 30 сек у котиков регистрируются только во время ПС. Дыхательная брадикардия у котиков на суше хорошо развита как во время бодрствования, так и в МС и в ПС. На дыхательную брадикардию во время ПС накладываются аритмические колебания ЧСС, характерные для данной фазы сна.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ДНЕВНИКА СНА ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: АПРОБАЦИЯ**

*Ковров Г.В., Морозова Л.Г., Посохов С.И., Рассказова Е.И.  
Московская медицинская академия им И.М.Сеченова, Москва, Россия*

## **SLEEP DIARY APPLICATION IN PATIENTS WITH NEUROLOGICAL DISEASES: APROBATION**

*Kovrov G.V., Morozova L.G., Posohov S.I., Rasskazova E.I.  
The Sechenov Moscow medical academy, Moscow, Russia*

Дневник сна представляет собой опросниковую методику ежедневной оценки параметров ночного сна (продолжительность ночного и дневного сна, латентный период сна, ночные пробуждения и т.п.) и широко применяется в англоязычных исследованиях для оценки динамики нарушений сна и выявления сопутствующих нарушений гигиены сна. Целью данной работы была адаптация данной методики на русскоязычной выборке пациентов с различными неврологическими заболеваниями.

**ГИПОТЕЗА.** Дневник сна является надежным инструментом оценки различных параметров субъективного качества сна и его динамики и может быть использован при исследовании нарушения сна у больных с различными неврологическими заболеваниями.

### **МЕТОДЫ.**

Выборку составили 35 больных в возрасте от 20 до 60 лет, из них 14 человек с психофизиологической инсомнией, 10 человек - имеющие жалобы на нарушение сна, но не предъявляющие их активно и группа сравнения 11 человек – с различными неврологическими заболеваниями без нарушений сна. В течение недели больные заполняли дневник сна (Morin, 1993). Общее субъективное качество сна оценивалось при помощи индекса тяжести инсомнии (там же).

Данные обрабатывались при помощи программ StatSoft Statistica 7.0.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ.**

Ежедневные оценки длительности дневного сна, длительности засыпания, числа и длительности ночных пробуждений, общей продолжительности сна оказались согласованными между собой, что подтверждает высокую надежность дневника сна как инструмента оценки нарушений сна (альфа Кронбаха по всем показателям превышает 0.8). Несколько ниже, хотя и достаточна, согласованность оценок усталости и сонливости днем (альфа Кронбаха 0.7). Показатели субъективного качества сна значительно варьировали от одного дня к другому, что не позволяет использовать эти оценки вне рассмотрения их динамики. Субъективная тяжесть инсомнии значимо положительно коррелировала с такими

показателями дневника сна как число ночных пробуждений, их длительность, усталость и сонливость с утра ( $R=0.40-0.54$ ,  $p<0.08$ ), а также отрицательно коррелировала с общей продолжительностью сна, субъективным качеством сна ( $R=-0.44- -0.63$ ,  $p<0.05$ ).

Средняя продолжительность сна у пациентов, активно жалующихся на нарушения сна, была выше, чем продолжительность сна у пациентов, не жалующихся на сон или не предъявляющих эти жалобы активно ( $p<0.05$  и  $p<0.1$  соответственно).

Среднее время засыпания в группе больных, страдающих неявными нарушениями сна, было значимо выше, чем у больных, которые не жаловались на свой сон ( $p<0.8$ ). Больные, активно жалующиеся на нарушения сна, засыпали лишь на уровне тенденции дольше ( $p<0.2$ ), чем хорошо спящие больные, однако у них отмечался высокий разброс показателей по времени засыпания в течение недели. Качество сна и субъективная усталость с утра были максимальными в группе больных, активно жалующихся на нарушения сна, и минимальными у больных без жалоб ( $p<0.05$  и  $p<0.1$  соответственно). Больные, имеющие жалобы, но не предъявляющие их активно, занимали промежуточное положение по этим показателям. У больных с неявными нарушениями сна продолжительность дневного сна была на уровне тенденции выше, чем в других группах ( $p<0.15$ ).

**ВЫВОДЫ.** Таким образом, дневник сна оказался надежной методикой, значимо коррелирующей с общими оценками субъективного качества сна. Дневник сна может применяться для выявления различных факторов, влияющих как на наличие, так и на активность предъявления жалоб на нарушения сна в неврологической практике.

**Работа выполнена при поддержке РГНФ (грант № 08-06-00345а).**

**ВЛИЯНИЕ СУТОЧНОЙ ДЕПРИВАЦИИ СНА НА  
ПРОСТРАНСТВЕННУЮ ПАМЯТЬ У КРЫС ПОСЛЕ  
ОДНОДНЕВНОГО ОБУЧЕНИЯ В ВОДНОМ БАССЕЙНЕ МОРРИСА**

*Кожедуб Р.Г.<sup>1</sup>, Арсеньев Г.Н.<sup>1</sup>, Кожечкин С.Н.<sup>1</sup>, Украинцева Ю.В.<sup>1</sup>,  
Марченко В.Г.<sup>1</sup>, Ковальзон В.М.<sup>2</sup>, Дорохов В.Б.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии*

<sup>2</sup>*Институт проблем экологии и эволюции*

*им. А.Н.Северцова, РАН, Москва, Россия*

*e-mail: [ybdorokhov@mail.ru](mailto:ybdorokhov@mail.ru)*

**INFLUENCE OF 24-HR SLEEP DEPRIVATION ON SPATIAL MEMORY  
AFTER ONE DAY LEARNING IN THE MORRIS WATER MAZE**

*Kozhedub R.G.<sup>1</sup>, Arsenyev G.N.<sup>1</sup>, Kozhechkin S.N.<sup>1</sup>, Ukraintseva Yu.V.<sup>1</sup>,  
Marchenko V.G.<sup>1</sup>, Kovalzon V.M.<sup>2</sup>, Dorokhov V.B.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Institute of Higher Nervous Activity  
and Neurophysiology*

<sup>2</sup>*Severtsov Institute of Ecology and Evolution,*

*Russian Academy of Sciences,*

*Moscow, Russia*

Целью работы было определение возможности использования модели однодневного обучения в бассейне Морриса (Frick et al., 1999, 2000) для исследования влияния депривации сна на формирование пространственной памяти. Обучение заключалось в избегании принудительного плавания в бассейне (диаметром 150 см) путем нахождения скрытой под водой платформы. Его проводили на автоматизированной установке фирмы «Noldus». Для бесстрессорной депривации сна использовали установку с вращающимся диском над водой («карусель») (Rechtschaffen et al., 1983, 1989) в модификации Lan et. al. (2001). Эксперименты проведены на 20 взрослых крысах (самцах) линии Вистар. Перед обучением пять дней проводили хэндлинг и два дня приучали крыс к «карусели» (диск вращался по 5 минут с 5-минутной паузой в течение 60 минут (Tartar et al., 2006), совершая два полных оборота в минуту). В комнате с «каруселью» соблюдали тот же световой режим, что и в виварии: электрический свет был включен с 8 до 20 ч и выключен - с 20 до 8 ч. Обучение проводили в период с 17 до 20 ч., а тестирование на запоминание - в то же время через сутки. При обучении предъявляли 12 проб, состоящих из трех серий (по четыре пробы в каждой) с 30-минутным промежутком времени между ними. Крыс запускали в бассейн в квази-случайном порядке с середины каждого квадранта. Если в течение двух минут крыса не находила платформу, ей на помощь приходил

экспериментатор; на платформе крыса находилась около 10 сек. Сразу после обучения крыс помещали на «карусель». 9 животных из 20 депривировали вращением диска по 30 сек с 15-секундной паузой в течение 24 часов. В контрольной группе, состоящей из остальных 11 животных, диск оставался неподвижным. При тестировании на запоминание через сутки предъявляли одну пробу, при которой крысу помещали в квадрант, расположенный по диагонали к целевому квадранту, но теперь без платформы, и давали ей возможность плавать в течение одной минуты.

Анализ суммарных данных показал возможность однодневного обучения в бассейне Морриса. При этом происходило достоверное увеличение следующих показателей: времени пребывания крыс в целевом квадранте (с платформой) по отношению к другим трем квадрантам, и числа пересечений границ этого квадранта. Длина пути, пройденного крысой до нахождения платформы, уменьшалась. Проявление этих параметров через сутки после обучения у депривированных крыс ухудшалось в большей мере, чем у недепривированных.

Таким образом, результаты исследования однодневного обучения в условиях теста Морриса свидетельствуют, во-первых, о длительном хранении памятных следов и, во-вторых, об эффективности действия депривации сна на процесс их организации. Выявленное ухудшение в организации памятных следов после депривации сна позволяет использовать эту модель для изучения нейрофизиологических и нейрохимических механизмов влияния сна на пространственное обучение.

**Работа поддержана Российским Фондом Фундаментальных исследований, проект № 09-04-01633а, и программой ОБН РАН «Механизмы физиологических функций: от молекулы до поведения».**

## **СОН И ЛИЧНОСТЬ**

*Корабельникова Е. А.*

*Кафедра нервных болезней ФППОВ, Отдел патологии вегетативной нервной системы НИЦ ММА им. И. М. Сеченова, Москва, Россия*

*e-mail: [e\\_korabel@mail.ru](mailto:e_korabel@mail.ru)*

## **SLEEP AND PERSONALITY**

*Korabelnikova E. A.*

*Moscow Medical Academy, Neurological chair, Moscow, Russia*

Сон является интегративным показателем состояния человека, отражением многих эндогенных и экзогенных факторов. К числу первых

относятся возраст, пол, темперамент, характер, особенности личности, состояние вегетативной и эндокринной систем и ряд других. Правомерно предположить, что одним из эффективных методологических подходов для изучения психо-физиологических механизмов сна здоровых людей может явиться сопоставление характеристик сна и индивидуально - типологических показателей.

Настоящее исследование было посвящено изучению соотношения качества и особенностей сна и индивидуально-личностных особенностей. Для достижения данной цели обследовано 50 здоровых испытуемых в возрасте 18-35 лет. Программа исследования включала следующие методы: клинико-anamnestический, анкета качества сна, психологический и метод экспертной оценки сновидений. Психологическая часть исследования была посвящена оценке эмоционального состояния, т. е. уровня личностной и реактивной тревожности (тест Спилбергера), депрессии (тест Бека), темперамента (опросник формально-динамических свойств индивидуальности В.М.Русалова), характерологических особенностей (тест Леонгарда), а также состояния механизмов адаптации, в том числе психологической защиты (тест Плутчика) и копинг - стратегии (тест Heim).

Результаты сопоставления сновидений высоко- и низкотревожных испытуемых между собой обнаружили у первых более низкое качество сна и в частности худшие пресомнические показатели, а также ряд особенностей сновидений, представленных достоверно чаще в сравнении с низкотревожными испытуемыми: отношение к своим сновидениям как к вещам, возникновение тревоги в сновидении, меньшую связь сновидений с событиями бодрствования, возникновение незнакомой обстановки, восприятие будущего времени, прямой симптом "возрастной трансференции"(восприятии себя в сновидении старше своего возраста). В результате исследования было показано, что здоровые люди, использующие преимущественно «неадаптивные» (пассивные) механизмы копинг - стратегии, более акцентуированные и эмотивные, отличающиеся более напряженной работой механизмов психологической защиты, характеризовались худшим качеством сна, более частыми негативно эмоционально окрашенными сновидениями с незавершенным сюжетом. Исследование позволило выявить специфику сна и сновидений у испытуемых с разным темпераментом и различными типами характерологических особенностей.

Таким образом, характер сна и особенности психической активности во сне во многом определяются индивидуально-личностными особенностями, в частности, темпераментом, особенностями характера, эмоциональным статусом, состоянием механизмов психологической адаптации.

**ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ДЕПРИВАЦИЯ БИЛАТЕРАЛЬНО  
МЕДЛЕННОВОЛНОВОГО И ПАРАДОКСАЛЬНОГО СНА У  
СЕВЕРНЫХ МОРСКИХ КОТИКОВ**

*Косенко П.О.<sup>1</sup>, Лямин О.И.<sup>1,2,3</sup>, Беляев Е.В.<sup>1</sup>, Кибальников А.С.<sup>2</sup>, Лапьерр  
Д.Л.<sup>3</sup>, Мухаметов Л.М.<sup>1</sup>, Сигал Д.М.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>ООО «Утришский дельфинарий», Москва, Россия*

*<sup>2</sup>Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону, Россия*

*<sup>3</sup>Калифорнийский университет в Лос-Анджелесе, США*

*e-mail: [peza-i@mail.ru](mailto:peza-i@mail.ru)*

**SELECTIVE DEPRIVATION OF BILATERAL SWS AND REM SLEEP  
IN THE NORTHERN FUR SEAL**

*Kosenko P.O.<sup>1</sup>, Lyamin O.I.<sup>1,2,3</sup>, Belyaev E.V.<sup>1</sup>, Kibalnikov A.S.<sup>2</sup>, Lapierre J.L.<sup>3</sup>,  
Mukhametov L.M.<sup>1</sup>, Siegel J.M.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Utrish Dolphinarium Ltd., Moscow, Russia*

*<sup>2</sup>Southern Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don,  
Russia*

*<sup>3</sup>Department of Psychiatry and VA GLAHS Sepulveda, North Hills, CA, USA*

Морские котика, полуводные млекопитающие из отряда хищных, могут спать как на суше, так и в воде. На суше медленноволновый сон (МС) у котиков преимущественно билатерально-симметричный, как у всех исследованных наземных млекопитающих. При этом у них регистрируются продолжительные эпизоды парадоксального сна (ПС) длительностью до 15 минут. В воде у котиков резко увеличивается межполушарная асимметрия электроэнцефалограммы (ЭЭГ) во время МС (асимметричный МС), и такой сон напоминает однополушарный сон китообразных. В то же время в воде у котиков резко сокращается количество ПС (Лямин и Мухаметов, 1998; Lyamin et al., 2008). Таким образом, у северных морских котиков регистрируются два совершенно разных типа (паттерна) сна.

В данной работе мы исследовали влияние депривации билатерально-симметричного МС (эксперимент 1) и ПС (эксперимент 2) на структуру сна у северных морских котиков и возможность их переключения от «наземного» к «водному» типу сна. В каждом эксперименте было использовано по 4 животных, которые содержались в бассейне с небольшим количеством воды (5-7 см) и платформой, расположенной над водой. Для выделения стадий сна и бодрствования котикам под общей анестезией вживляли электроды для регистрации ЭЭГ, электромиограммы шейной мускулатуры и электроокулограммы. В обоих случаях схема эксперимента была одинаковой: двое суток фоновой (контрольной) записи, трое суток избирательной

депривации билатерально-симметричного МС или ПС и сутки восстановления (“отдача”).

Во время депривации ПС продолжительность этой фазы сна уменьшилась в среднем до 18% от фонового значения. В то же время, общее количество МС и степень межполушарной асимметрии ЭЭГ во время МС не изменилось. Количество попыток уснуть ПС увеличивалось у котиков прогрессивно в течение всех трех суток депривации (до 78 раз за сутки). В последующий период восстановления количество ПС увеличилось в среднем на 59% от значения в фоновых сутках.

Во время депривации билатерально-симметричного МС продолжительность этой фазы сна уменьшилась до 14% от фонового значения. У всех котиков депривация сопровождалась снижением количества ПС (в среднем до 60% от фонового значения), увеличением общей продолжительности асимметричного МС (116-235% от фона), а также длительности эпизодов асимметричного МС (в 2,0-2,5 раза по сравнению с фоновыми сутками). В течение трех дней депривации билатерально-симметричного МС у всех котиков наблюдались повторяющиеся попытки заснуть БМС (109-411 попыток).

Таким образом, 1) депривация билатерально-симметричного МС и ПС у морских котиков на суше сопровождается повторяющимся развитием эпизодов билатерального МС и ПС, соответственно, 2) избирательная депривация билатерально-симметричного МС у котиков на суше приводит к увеличению суммарной продолжительности и длительности эпизодов асимметричного МС; 3) избирательная депривация ПС у морских котиков не сопровождается изменением структуры МС, что предполагает отсутствие прямой связи между количеством и, следовательно, разные механизмы регуляции ПС и асимметричного (однополушарного) МС.

## ИССЛЕДОВАНИЕ СИНАПТИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КОЛОНКИ СОМАТИЧЕСКОЙ КОРЫ КРЫС

*Логвинов А.К., Кириченко Е.Ю.  
НИИ нейрокибернетики им А.Б Когана ЮФУ,  
Южный научный центр РАН,  
Ростов-на-Дону, Россия  
e-mail: [alekloov@rambler.ru](mailto:alekloov@rambler.ru), [lamimosa@inbox.ru](mailto:lamimosa@inbox.ru)*

## THE STUDY OF SYNAPTIC ORGANIZATION OF SOMATIC CORTICAL RAT COLUMN

*Logvinov A.K., Kirichenko E.Yu.  
Kogan Research Institute for Neurocybernetics  
Southern Scientific Center, Russian Academy of Sciences,  
Rostov-on-Don, Russia*

Одним из признаков наступления дремоты и сонного состояния является веретенообразная активность, которая регистрируется как у людей, так и у крыс. В проведенных исследованиях было показано более выраженное развитие веретенообразной активности в верхних слоях, по сравнению с нижними, колонки соматической коры. В связи с этим целью настоящей работы являлось ультраструктурное исследование электрических и химических синапсов и анализ их распределения в различных слоях колонки соматической коры крыс, так как сведения о количественном распределении этих контактов в верхних (супрагранулярных) и нижних (инфрагранулярных) слоях, а также в четвертом (гранулярном) слое соматической коры отсутствуют. Кроме того, возникает вопрос о взаиморасположении двух типов синаптических контактов головного мозга. В экспериментах использовались белые беспородные лабораторные крысы. Транскардиальная перфузия проводилась фосфатным буфером и раствором 4% параформальдегида (Sigma) pH 7,3. На вибраторе (VT 1000E, Leica) изготавливались тангенциальные срезы толщиной 100 мкм по ходу трека микроэлектрода, под световым микроскопом баррели обнаруживались на глубине 400-800 мкм от поверхности коры. Ультратонкие срезы изготавливались на ультрамикротоме Ultracut-E (Leica) и просматривались в трансмиссионном электронном микроскопе EM-208 (Philips). Для морфометрического анализа ультраструктуры электрических и химических синапсов при помощи системы ввода изображения электронного микроскопа EM-208 производилась запись электроннограмм с исходным увеличением  $\times 8900$  и  $\times 44000$  в графическом формате .Tif. Морфометрический анализ проводили с использованием лицензированного программного обеспечения «Sigma/ScanImage» (Jandel Scientific, Германия) и AnalySis (Нидерланды).

При электронномикроскопическом исследовании супра-, инфра- и гранулярного слоев соматической коры крыс, кроме типичных химических синапсов, были обнаружены электрические синапсы с характерной структурой gap junction. Это строго прямые плотные контакты между двумя мембранами тонких отростков, имеющих ультраструктуру дендритов. При увеличении 50 000 зона контакта состоит из двух трехслойных мембран и узкой щели, размером 2-3 нм. Анализ последовательных полей зрения с увеличением 8900 показал, что количество электрических синапсов в супрагранулярном слое составляет 4,15%, в инфрагранулярном - 2,84%, а в гранулярном слое электрические синапсы составляют 7% от общего числа всех синаптических контактов. Чаще всего электрические синапсы расположены рядом с аксошиповыми или аксодендритическими химическими синапсами. Некоторые электрические синапсы сформированы теми же отростками, что и химические. Таким образом, количественное преобладание электрических синапсов в верхних слоях соматической коры по сравнению с нижними слоями может быть следствием их расположения по большей части на апикальных дендритах, и в меньшей степени на базальных. Выявленное количество электрических синапсов в гранулярном слое может указывать на особую роль этих контактов в процессах синхронизации ритмической активности. А установленное близкое расположение химических и электрических синапсов может говорить об их совместном участии в осуществлении формирования веретена.

Работа поддержана грантом РФФИ №07-04-00424 и грантом Минобразования  
2.1.1/1129.

## НАРУШЕНИЯ СНА У ПАЦИЕНТОВ С ДТЛ

*Манихин Д.С.<sup>1</sup>, Ковров Г.В.<sup>2</sup>, Преображенская И.С.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова,  
Москва, Россия*

*<sup>2</sup>Отдел патологии вегетативной нервной системы  
НИЦ ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, Москва, Россия*

## SLEEP DISORDERS IN DEMENTIA WITH LEWY BODIES PATIENTS

*Manikhin D.S.<sup>1</sup>, Kovrov G.V.<sup>2</sup>, Preobrazhenskaya I.S.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Nervous Diseases, and <sup>2</sup>Department of pathology of vegetative nervous system, Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia*

*Введение:* согласно данным ряда авторов, при деменции с тельцами Леви (ДТЛ) отмечаются нарушения сна, наиболее часто представленные

нарушением поведения в фазе быстрого сна (ФБС). Количество исследований, посвящённых изучению феноменов non-REM сна и их сопоставление с бодрствованием, единичны. Остаются мало исследованными нарушения сна в периоды флуктуаций при ДТЛ и их взаимосвязь с клинической картиной и лечением. В настоящем сообщении приводятся описания полисомнографических данных 4-х пациентов с вероятной ДТЛ.

*Пациенты и методы:* проведены стандартные полисомнографические обследования 4-м больным с диагнозом ДТЛ (см. таблицу) с длительным анамнезом и тяжёлой степенью деменции. На протяжении заболевания у них неоднократно отмечались периоды флуктуаций. Этим больным проводилось клиничко-нейропсихологическое обследование. Полисомнографические записи проводились в состоянии флуктуации, но не во время максимальной декомпенсации. Расшифровка полисомнограмм проводилась по стандартным критериям A.Rechtschaffen и A.Kales (1968) с эпохой анализа 20 сек.

*Результаты:* У всех пациентов период бодрствования характеризовался редкими движениями глаз в сочетании с доминантной частотой ЭЭГ в  $\theta$ -диапазоне. В медленном сне регистрировались преимущественно  $\theta$ - и  $\delta$ -волны ( $\theta$ - $\delta$  сон) в сочетании с высоким мышечным тонусом. Отсутствовали сонные веретёна. ФБС не выявляется (кроме одного случая) из-за отсутствия БДГ и значимого падения мышечного тонуса (таблица 1). В том случае, где REM фаза определялась, в ЭЭГ отмечались выраженные (высокоамплитудные)  $\theta$ -волны. Степень полисомнографических изменений прямо зависела от тяжести когнитивных расстройств.

| Случай № | Возраст (годы) | Пол | Продолжительность заболевания (мес) | MMSE | Галлюцинации | Движения глаз в бодрствовании и ФБС | Сонные веретёна | ФБС |
|----------|----------------|-----|-------------------------------------|------|--------------|-------------------------------------|-----------------|-----|
| 1        | 76             | м   | 96                                  | 18   | +            | редкие                              | -               | -   |
| 2        | 73             | ж   | 24                                  | 17   | +            | редкие                              | -               | +   |
| 3        | 78             | ж   | 60                                  | 7    | +/-          | редкие                              | -               | -   |
| 4        | 86             | ж   | 94                                  | 2    | +            | редкие                              | -               | -   |

**Таблица 1.**

*Заключение.* У больных с ДТЛ отмечается дезорганизация работы сомногенных систем, проявляющаяся в нарушении глазодвигательной активности, организации мышечного тонуса и ЭЭГ. Данные изменения более выражены у декомпенсированных больных.

**РОЛЬ АГУТИ-ПОДОБНОГО БЕЛКА В МОДУЛЯЦИИ  
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ  
СУПРАХИАЗМАТИЧЕСКОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА У МЫШЕЙ  
AGOUTI YELLOW**

*Михрина А.Л.  
Институт эволюционной физиологии  
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,  
Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: [nastya\\_mihrina@mail.ru](mailto:nastya_mihrina@mail.ru)*

**A ROLE OF AGRP IN MODULATION OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF  
SUPRACHIASMATIC NUCLEUS NEURONS IN AGOUTI YELLOW  
MICE**

*Mikhrina A.L.  
Sechenov Institute of Evolutionary Physiology/Biochemistry,  
Russian Academy of Sciences, S.-Petersburg, Russia*

Агути-подобный белок (AGRP) вырабатывается в нейронах аркуатного (полукружного) ядра (АРК) гипоталамуса, однако AGRP-иммунореактивные отростки обнаружены в различных областях мозга, в частности в зонах, где располагаются дофаминергические и норадренергические нейроны. Нами было проведено иммуногистохимическое исследование на мышях Agouti yellow (Ay/a), у которых происходит доминантная мутация гена агути. У взрослых Ay/a мышей по сравнению с мышами нормального генотипа (a/a) выявлено достоверное уменьшение иммунореактивного AGRP во всех областях мозга и, в частности, в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, которое, как известно, является основным модулятором суточных и сезонных ритмов организма. На фоне уменьшения AGRP выявлено достоверное увеличение оптической плотности тирозингидроксилазы – фермента синтеза дофамина в черной субстанции, в вентральной тегментарной области, в zona incerta. При этом у Ay/a мышей выявлено достоверное увеличение м-РНК вазопрессина и иммунореактивного вазопрессина в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, а так же в нейросекреторных паравентрикулярном и супраоптическом ядрах. В нейронах locus coeruleus на фоне уменьшения иннервации AGRP выявлено увеличение дофамин-β-гидроксилазы – фермента синтеза норадреналина.

Двойная иммуногистохимия с применением флуоресцентномеченных антител показала, что количество D1 рецепторов дофамина (активирующих) на вазопрессинергических нейронах гипоталамуса значительно возросло, в то время как уровень D2 рецепторов (тормозных) уменьшилось. Анализ вестерн блоттов выявил уменьшение уровня глутамат декарбоксилазы (фермента

синтеза ГАМК – основного тормозного медиатора мозга) в АРК и ПВЯ. Наши данные об активации возбуждающих систем на фоне уменьшения экспрессии AGRP у Au/a мышей позволяют предполагать тормозный характер воздействия AGRP на различные структуры у нормальных a/a мышей, который может быть опосредован влиянием AGRP на ГАМК-системы мозга. Изменения, выявленные в супрахиазматическом ядре, могут быть нейрохимической основой изменения суточной активности у Au/a мышей.

**Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 07-04-01258 и  
ОБН\_РАН.**

## **ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЙ СТРЕСС И ЦИКЛ БОДРСТВОВАНИЕ-СОН**

*Нехороший А.А., Шустанова Т.А., Буриков А.А., Кутенко М.А.  
Лаборатория нейробиологии поведения,  
Кафедра общей биологии ПИ ЮФУ Ростов-на-Дону, Россия  
e-mail: [nej-lab@yandex.ru](mailto:nej-lab@yandex.ru)*

## **EXAMINATION STRESS AND WAKEFULNESS – SLEEP CYCLE**

*Nekhoroshiy A.A., Shustanova T.A., Burikov A.A., Kutenko M.A.  
Laboratory of neurobiology, Dept. of general biology,  
Rostov State Pedagogical Institute, SFU, Rostov-on-Don, Russia*

Эмоциональный компонент стресса является важным фактором, влияющим на адаптацию человека. В связи с этим можно считать оправданным понятие «эмоционального стресса», который, по своей сути, является психофизиологической реакцией на раздражитель. Понятие отражает ведущую роль эмоциональной сферы в адаптационных процессах. В ряде работ в качестве модели эмоционального стресса рассматривается ситуация экзамена в процессе учебной деятельности студентов (Ковров и др., 2004).

Экзаменационный стресс занимает одно из первых мест среди причин, вызывающих психофизиологическое напряжение у студентов высших учебных заведений. В период экзаменационной сессии студенты находятся в экстремальных условиях, которые отражаются на их здоровье: интенсивная умственная деятельность, повышенная статическая нагрузка, крайнее ограничение активности, нарушение режима сна, эмоциональные переживания (Щербатых, 2000). При исследовании сна у студентов обнаружено укорочение общей длительности сна в период сессии при отсутствии изменений в самой структуре сна. Поэтому очень важно

исследование анаболической функции сна, роль которой состоит в восстановлении процессов (в том числе и свободнорадикальных), нарушенных в бодрствовании и накоплении определённого энергетического и пластического материала для последующего бодрствования.

Нами установлено, что ситуация экзамена у здоровых испытуемых приводит к увеличению в слюне уровня малонового диальдегида (МДА) на 47%, суммарной пероксидазной активности (СПА) на 89%, мочевой кислоты и мочевины на 21 и 33%, и к снижению концентрации общего белка на 17% по сравнению с контролем. Инсомния у студентов характеризуется повышением в слюне МДА на 44%, СПА на 36%, общего белка на 9% и понижением уровня мочевины и мочевой кислоты. У студентов с инсомнией во время экзаменационного стресса значительно возрастает в слюне уровень МДА на 174%, СПА на 119% по сравнению с контролем. Концентрация мочевой кислоты и мочевины в слюне понижается на 28 и 11% по сравнению с контролем и на 19 и 7% по отношению к инсомнии. Обнаруженное нами компенсаторное возрастание концентрации общего белка на 23 и 12% по отношению к контролю и инсомнии в слюне студентов с инсомнией при стрессе можно рассматривать как активацию анаболических процессов организма в цикле бодрствование-сон.

## **ОЦЕНКА НОЧНОГО СНА И ДНЕВНОЙ СОНЛИВОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА**

*Нодель М.Р., Русакова И.М., Проноза В.В.  
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова  
Москва, Россия  
e-mail: [ilrus@mail.ru](mailto:ilrus@mail.ru)*

## **SLEEP AND DAYTIME SLEEPINESS APPRAISAL IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE**

*Nodel M.R., Rusakova I.M., Pronoza V.V.  
Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia*

**ЦЕЛЬ:** провести объективную оценку сна и дневной сонливости; сопоставить ее с клиническими особенностями болезни Паркинсона (БП), субъективной оценкой качества ночного сна и наличия дневной сонливости.

**ПАЦИЕНТЫ:** исследовались пять пациентов с БП без деменции. Средний возраст составил  $67,4 \pm 8,2$  лет, длительность болезни-  $8,6 \pm 2,1$  лет; стадия- 2-3 (по Hoehn-Yahr).

**МЕТОДЫ:** разработанный нами опросник, позволяющий уточнить субъективную оценку качества сна и сонливости; Эпвортская шкала сонливости (ESS); полисомнографическое (ПСГ) исследование, множественный тест латенции сна (МТЛС).

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** по данным ПСГ эффективность сна была снижена у всех пациентов. У трех пациентов снижение эффективности сна было значительным (45-55%), у остальных – умеренным (84-86%). У пациентов с низкой эффективностью сна отмечалось большее количество пробуждений - от 17 до 27 против 8-12, большая длительность бодрствования после начала сна - 32-42% против 11% у пациентов с умеренным ее снижением. При низкой эффективности сна отмечались большие показатели индекса качества сна; большая степень нарушения количественных параметров структуры сна. В частности, фаза быстрого сна (ФБС) у двух пациентов составила всего 2-14% и не была представлена у одного больного. Наряду с этим у пациентов с умеренным снижением эффективности сна ФБС составила 23%. У всех больных наблюдались частые движения ног во время сна (от 9 до 81 эпизодов в час) с тенденцией к большему числу эпизодов у пациентов с более низкой степенью эффективности сна. У трех пациентов наблюдался синдром апноэ во сне слабой или средней степени тяжести. У одного пациента выявлено нарушение поведения в ФБС. Пациенты с низкой эффективностью сна отличались большей тяжестью заболевания по оценке стадии и тяжести двигательных расстройств.

Низкая удовлетворенность качеством сна наблюдалась у двух пациентов с низкой и у одной пациентки с относительно высокой эффективностью сна по данным ПСГ. Наряду с этим у одной пациентки с низкой эффективностью сна по данным ПСГ отмечалась положительная субъективная оценка качества сна.

По субъективной оценке у всех обследованных больных отмечалась сонливость слабой или средней степени. У пациентов, оценивающих выраженность сонливости, как «слабая», она отсутствовала по ESS. По данным ESS у двух пациентов отмечалась умеренная сонливость и у одного – сильная. У пациентов с умеренной или сильной сонливостью по ESS при проведении МТЛС отмечалось, как минимум, одно засыпание с латенцией менее 5 минут. У двух из них в течение одного из засыпаний был зафиксирован эпизод ФБС. У двух из трех пациентов с более выраженной сонливостью (по опроснику и МТЛС) отмечалась низкая, а у одного - высокая эффективность сна по данным ПСГ. Все пациенты со слабой сонливостью были удовлетворены качеством ночного сна, несмотря на низкую степень эффективности сна у одной из обследованных.

**ВЫВОДЫ:** эффективность ночного сна ниже у пациентов с большей тяжестью БП. Объективные показатели ночного сна не всегда совпадают с его субъективной оценкой. Выраженность дневной сонливости не коррелирует с объективными показателями эффективности ночного сна.

Дневная сонливость является одним из факторов, снижающих субъективную оценку качества ночного сна.

## **НЕЙРОННАЯ АКТИВНОСТЬ СТРУКТУР ПЕРЕДНЕГО И МЕЖУТОЧНОГО МОЗГА ПРИ ДЕПРИВАЦИИ СНА У КРЫС**

*Орлов А.А., Филатова Е.В., Афанасьев С.В., Оганесян Г.А.  
Институт эволюционной физиологии  
и биохимии им.И.М.Сеченова РАН  
Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: [soganesyan@eresearch.ru](mailto:soganesyan@eresearch.ru)*

## **NEURONAL ACTIVITY OF FORE- AND INTERMEDIAL BRAIN STRUCTURES IN RATS DURING SLEEP DEPRIVATION**

*Orlov A.A., Filatova E.V., Afanasyev S.V., Oganesyanyan G.A.  
Sechenov Institute of Evolutionary Physiology  
and Biochemistry, S.-Petersburg, Russia*

В продолжение изучения телэнцефало-диэнцефального взаимодействия в цикле бодрствование-сон у позвоночных в хронических экспериментах регистрировалась внеклеточно нейронная активность сенсомоторной коры, хвостатого ядра и ретикулярного ядра таламуса на фоне 6-и часовой депривации сна и на фоне постдепривационной 2-х часовой «отдачи» сна у 4-х крыс Вистар. Регистрация осуществлялась платино-иридиевым электродом в кварцевой изоляции с диаметром кончика 3-5 мк и сопротивлением 0,5 мом. Анализировались средняя текущая частота разрядов. Регистрация проводилась с 9.00 до 18.00 часов. В первые 3 часа депривации сна (с 9.00 до 12.00 ч.) средняя текущая частота коркового нейрона повышалась в 3-3,5 раза, достигая 30 разрядов в сек. На фоне постдепривационной «отдачи» сна частота нейронных разрядов падала вдвое по отношению к исходному уровню (6-7 разрядов в секунду) и составляла 2-3 сек.

В хвостатом ядре частота нейронной импульсации на фоне депривации сна повышалась с 6-7 в сек. до 12-13. На фоне постдепривационной «отдачи» сна она падала до 1-2 разрядов в сек, а в последующем бодрствовании возвращалась к начальному уровню в 6-7 разрядов в сек.

Текущая средняя частота нейронной импульсации в ретикулярном ядре таламуса на фоне депривации сна была близка к импульсации в хвостатом ядре и составляла 15-16 в сек.

На фоне постдепривационной «отдачи» сна средняя частота разрядов незначительно уряжалась и составляла 13-14 в сек. В последующем же

бодрствовании средняя частота разрядов таламических нейронов значительно повышалась и достигала 20-22 в сек.

Результаты работы обсуждаются в сравнении с ранее полученными данными об изменениях рецепторной активности дофаминэргической нейротрансмиттерной и нейросекреторной систем переднего и промежуточного мозга.

**Работа выполнена при финансовой поддержке программы ОБН РАН 1ОБ\_03.**

## **ВЛИЯНИЕ СПЕКТРАЛЬНОГО СОСТАВА ОСВЕЩЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

*Пудиков И.В.*

*Самарский государственный медицинский университет,*

*Самара, Россия*

*e-mail: [pudys@yandex.ru](mailto:pudys@yandex.ru)*

## **EFFECT OF SPECTRAL STRUCTURE OF ILLUMINATION ON SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE IN HEALTHY HUMANS**

*Pudikov I.V.*

*Samara State Medical University,*

*Samara, Russia*

Сравнительный анализ одних и тех же физиологических процессов в норме и патологии раскрывает, подчас, интимные механизмы биологических явлений. Подобное положение в полной мере применимо к функции организации сна и бодрствования. Значимость изучения регуляции цикла сон-бодрствование определяется и прикладными задачами. В повседневной практике войск, по-прежнему актуальна задача повышения эффективности персонала (расчета, экипажа, подразделения) сложной боевой техники, особенно в ночное время, на боевых дежурствах, при утомлении, однообразной, монотонной деятельности. Подобная проблематика не менее значима и в гражданских специальностях, общемедицинской практике, психиатрии.

Известно, что искусственный свет (ИС) может вызывать как эффекты синхронизации, так и, противоположные им по биологической сущности эффекты десинхронизации (W.F.Berley et al., 1989). Установлено также, что биологические эффекты ИС определяются временем суток, в которое проводится воздействие, и модифицируются хронотипом человека (N. Hansen et al., 1987, K.T.Stewart et al., 1995, J.Arendt, 2006). Так, одинаковое по длительности световое воздействие в предвечерние часы вызывает

запаздывание фазы, а в первую половину ночи ускорение фазы сна. Однако в специальной литературе остается дискуссионным вопрос о факторах, определяющих направленность подобных влияний (A.J.Lewy et al., 1987, R.W.Lam et al., 1991, И.В.Пудиков, 2006).

С целью изучения влияния искусственного освещения на циркадианную ритмику физиологических функций оценивали клинические и нейрофизиологические эффекты воздействия сочетанного освещения видимой и ультрафиолетовой части спектра на фазовые соотношения сна, бодрствования, медленноволнового и парадоксального сна (МС и ПС). Использовали методику, ранее подробно изложенную в описании патента на изобретение № 2295989 «Способ регуляции физического и психо-эмоционального статуса лиц, находящихся в состоянии десинхроноза».

Объектом исследования стали согласившиеся принять участие в нем 12 студентов различных самарских ВУЗов (СамГМУ, СМиУ, СГПУ), контрольную группу составили 10 слушателей СамВМИ в ночь после наряда, давшие информированное согласие. Воздействие, длительностью от 1 до 2 часов, осуществляли в вечернее время (18.00-24.00) два раза – один раз весной, другой осенью. После сеанса фиксировали отчеты участников и объективные проявления. У 3-х лиц группы сравнения и 4-х курсантов проводили компьютерную полисомнографию в ночь после воздействия.

У 19-ти человек обнаружено влияние искусственного света на время отхода ко сну, у 11-ти – на время пробуждения, три человека не отметили существенного влияния светового сеанса на свой сон. 7 человек отмечали сходные изменения и на следующие сутки. В весеннее время подобные эффекты отмечались только в той части группы, в которой световое воздействие проводилось в более поздние часы; среди участников, по отношению к которым световое воздействие проводилось весной в те же часы (с 18.00 до 19.00), что и осенью - подобных эффектов в весеннее время года отмечено не было. По данным компьютерной полисомнографии у всех семерых обследованных лиц латентное время 1 стадии МС (время засыпания) составило от 4,2 до 7,5 минут, что расценивается как уменьшение в сравнении с нормативными показателями. У трех человек зафиксировано латентное время первого эпизода движений глазных яблок (ПС) более 60 минут.

Таким образом, воздействие сочетанным ультрафиолетовым и оптическим излучением в течение 1-2 часов в вечерне-ночное время не влияет на период цикла сон-бодрствование у здоровых гражданских лиц и военнослужащих после наряда. Однако внутри периода происходит изменение отношения продолжительности времени бодрствования и сна, изменяются интрасомнические фазовые соотношения МС и ПС. Существенны динамические эффекты комбинированного света – периоды освещения отчетливо сдвигают фазу сна на более поздние часы, уменьшают латентное время сна, увеличивают латенцию ПС.

## СТРУКТУРНО СОДЕРЖАТЕЛЬНАЯ ФОРМАЛИЗАЦИЯ ПСИХИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВО СНЕ

*Пудиков И.В.*  
*Самарский государственный медицинский университет,*  
*Самара, Россия,*  
*e-mail: [pudys@yandex.ru](mailto:pudys@yandex.ru)*

## STRUCTURAL CONTENT FORMALIZATION OF PSYCHOLOGICAL ACTIVITY IN SLEEP

*Pudikov I.V.*  
*Samara State Medical University,*  
*Samara, Russia*

В клинической психиатрии, психотерапии, неврологии для оптимальной диагностики, дифференциальной диагностики актуально изучение количественных и качественных характеристик ментальной активности у пациентов с ПТСР, либо соматическими расстройствами, в которых, возможно отражаются способы преодоления болезни, а также у здоровых лиц. Имеющиеся в литературе данные позволяют предполагать важную роль психической активности во сне (сновидений) в организации поискового поведения (J.Antrobus, H.Ehrlichman, 1981), устойчивости к стрессу [3], в активации и инактивации биологических потребностей, мотивации поведения, интеграции приобретенного опыта [2], консолидации когнитивных и мнестических процессов (R.Greenberg, 1981). Циклическая организация и фазная структура сна определяют реализацию различных физиологических и психических механизмов, совокупно обеспечивающих эффективное взаимодействие организма с окружающей средой и социумом. Сновидения, как и нейрофизиологические события во время сна, несомненно, являются объектом научного исследования [1]. Для понимания целостной работы мозга наиболее информативно сопоставление нейрофизиологических и феноменологических данных во время сна. В настоящее время этот подход представляется наиболее перспективным в плане раскрытия интимных механизмов мозга и психики (Н.И.Моисеева, В.Н.Касаткин, 1968; W.Fishbein, V.Gutwein, 1981; N.Spear, W.Gordon, 1981), однако объективное изучение взаимодействия физиологической и психической активности существенно затрудняется отсутствием разработанной системы количественной оценки и формализации психической активности во сне.

С целью формализации и количественной оценки психической активности во сне (сновидений) пациентам Областного клинического госпиталя ветеранов войн (1-я группа; 30 человек, из них 10 с ПТСР и 20 с соматической патологией) и здоровым испытуемым (2-я группа; 12 человек)

было предложено квалифицировать психическую активность во время сна с помощью специально разработанной анкеты, включавшую 11 основных содержательных групп:

1. Персекуторные сюжеты.
2. Сюжеты приобретения/потери.
3. Омnipotentные сюжеты.
4. Сюжеты контроля/потери контроля.
5. Сюжеты катастроф.
7. Сюжеты повреждений и болезней.
8. Сюжеты перемещения в пространстве.
9. Сюжеты присутствия на общественных мероприятиях.
10. Сюжеты коммуникации.
11. Сюжеты удовлетворения физиологических потребностей.

Для облегчения ориентации испытуемых в содержательной стороне сновидений и всесторонней квалификации структурно-образного ряда психической активности во сне в каждой группе выделялись от 5 до 15 подгрупп. Стационарные пациенты заполняли анкету ежедневно в течение своего пребывания в госпитале (18-21 суток), здоровые испытуемые – ежедневно, в течение 21 дня. Всего было получено отчетов о психической активности во сне – 263 (146 у пациентов с ПТСР) в первой группе и 107 - во второй. В группах сравнивались следующие показатели:

1. Среднее количество сновидений полученных от одного лица.
2. Наиболее частые сюжеты.
3. Количество сочетаний сюжетов.
4. Наиболее часто встречающиеся сюжетные пары.

Получены следующие результаты.

Среди здоровых лиц: 1. Среднее количество сновидений –8,9 (14,6); 2. Наиболее частые сюжеты –№10, №11, №3, №1; 3. В 53,3% сновидений отмечено 2 и более сюжета; 4. наиболее частое сочетание №1+№4, №10+№11, №1+№3

В группе пациентов (в скобках указаны пациенты с ПТСР): 1. Среднее количество сновидений –8,8; 2. Наиболее частые сюжеты –№10 (№1), №4 (№7), №11 (10), №2 (№2); 3. В 36,5% (37,0%) сновидений отмечено 2 и более сюжета; 4. наиболее частое сочетание №4+№10 (№1+№4), №10+№11 (№4+№6), №4+№9 (№1+№7).

Выводы: Среднее количество отчетов о психической активности во сне у пациентов с соматической патологией уменьшается, а у пациентов с ПТСР – увеличивается в сравнении со здоровыми испытуемыми. В группе пациентов снижается тематическое разнообразие, повышается сюжетная повторяемость снов. В группе пациентов преобладают сюжеты, свидетельствующие о повышенной тревожности. Полученные результаты

свидетельствуют о существенных различиях в группе здоровых людей и у пациентов с ПТСР и соматической патологией, как в структуре, так и в содержании ночных сновидений.

## БИБЛИОГРАФИЯ

14. Корабельникова Е.А. Сновидения и нейробиология// Тезисы докладов 4-ой Российской школы-конференции «Сон –окно в мир бодрствования». М., 2007С. 48-49
15. Ониани Т.Н. Мотивационные аспекты парадоксальной фазы сна. // Нейрофизиология эмоций и цикла бодрствование-сон. Тбилиси: Мецниереба, 1979. 214 с.
16. Ротенберг В.С. Адаптивная функция сна, причины и проявления ее нарушения. М.: Наука, 1982. 165 с.

## РОЛЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ХРОНИФИКАЦИИ ИНСОМНИИ

*Рассказова Е.И.*  
*Научный центр психического здоровья РАМН Москва, Россия*  
*e-mail: [1\\_rasskazova@yahoo.com](mailto:1_rasskazova@yahoo.com)*

## THE ROLE OF PSYCHOLOGICAL AND BEHAVIORAL FACTORS IN INSOMNIA PERPETUATION

*Rasskazova E.I.*  
*Mental Health Research Center of RAMS, Moscow, Russia*

В когнитивной психологии выделяются predispositional (личностные особенности), catalyzing (стресс), chronicizing (убеждения, руминации, страх не уснуть) факторы инсомнии (Principles..., 2005, Morin, 1993). Невозможность контролировать свой сон приводит к нарастанию тревоги, руминациям перед сном и самоограничительному поведению.

**ЦЕЛЬ.** Выделение роли психологических и поведенческих факторов в хронификации инсомнии.

**ГИПОТЕЗА.** Дисфункциональные убеждения в отношении сна и особенности поведения при инсомнии независимо влияют на ухудшение как субъективного, так и объективного качества сна.

### МЕТОДЫ.

Клиническую группу составили 82 больных хронической инсомнией (25 мужчин и 57 женщин, средний возраст  $46 \pm 13$  лет) в соответствии с Международной классификацией расстройств сна 2-й редакции (МКРС-2, 2005).

Субъективное качество сна измерялся индекс тяжести инсомнии (Morin, 1993). Объективное качество сна оценивалось при помощи полисомнографии у 63 больных инсомнией. Психологические и поведенческие факторы хронификации инсомнии измерялись в ходе полуструктурированного интервью и апробированной ранее (Рассказова, 2008) батареи методик оценки отношения ко сну и инсомнии.

Данные обрабатывались при помощи программ StatSoft Statistica 7.0 и EQS 2.0.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ.

У больных с самоограничительным поведением ухудшается объективное качество сна: снижается процентная представленность дельта-сна ( $p < 0.1$ ), удлиняется доля бодрствования во время сна ( $p < 0.1$ ), выше индекс сна SLIND ( $p < 0.05$ ). Ритуал сна связан с большей удовлетворенностью своим состоянием (вне зависимости от тяжести нарушений), а также с усилением ипохондрических тенденций и тревоги в отношении сна.

Кластерный анализ психологических факторов сна позволил выделять четыре кластера представлений больных и сне и инсомнии: (1) отношение ко сну как процессу обработки информации с предпочтением активных способов совладания, (2) предпочтение гедонистических способов совладания, (3) восприятие сна и отдыха как самооценности, (4) восприятие инсомнии как катастрофы.

При помощи методов структурного моделирования были построены модели влияния психологических и поведенческих факторов на субъективное и различные параметры объективного качества сна. Обе модели характеризовались высокими индексами согласованности с данными (RMSEA=0.001, CFI=0.99 и RMSEA=0.06, CFI=0.94 соответственно). Психологические факторы в большей мере влияли на оценку субъективного качества сна, тогда как поведенческие факторы – на различные параметры объективного сна (продолжительность сна, длительность дельта-сна, длительность засыпания, индекс качества сна SLIND).

**Работа выполнена при поддержке РГНФ (грант № 08-06-00345а).**

## ОСНОВЫ ЦИФРОВОЙ ЭЭГ И ПОЛИСОМНОГРАФИЧЕСКИХ СИСТЕМ

*Сагура А.<sup>1</sup>, Чикадзе А.<sup>2</sup>  
«Сагура Медизинтехник», Мумп, Швейцария,  
Грузинская ассоциация медицины сна  
и клинической электрофизиологии, Тбилиси, Грузия*

## FUNDAMENTALS OF DIGITAL EEG AND POLISOMNOGRAPHY SYSTEMS

*Sagura A.<sup>1</sup>, Chikadze A.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Dr. SAGURA Medizintechnik AG, Mump, Switzerland  
<sup>2</sup>Georgian Association Sleep Medicine & Clinical  
Electrophysiology, Tbilisi, Georgia*

A man and animals has continuous long polygraphic registration of physiological and behavioral indexes a basic method clinical and experimental somnology. Wide application of this method till recently was limited to the necessity of permanent presence of researcher or doctor at a vehicle and difficulties of quantitative analysis of large volume of information on a paper transmitter. In the last decade in physiological laboratories and clinics an ordinary device was become by digital paperless electroencephalograph with the large set of the programs for visualization and analysis of EEG However much registration of additional physiological indexes by computer electroencephalograph caused large difficulties and at times appeared in general impossible.

Appearance of modern computers, from one side, and development the last years of medicine of sleep, with other, resulted in creation of compact computer polygraph for somnology researches - digital polisomnographs. All EEG-amplifiers (alternating current, ACE) - asymmetrical, with a general reviewer point, have independent regulation of bar of admission (filters of overhead and lower frequencies) and frequency of digitization. Other channels are intended for the record of EOG, EMG and EKG (ACE), and also - by means of joining of the special sensors - different vegetative functions: breathing, temperature of body, oxygen satiation of blood, motions of body and pr. (strengtheners of direct current, DC). There is possibility of video registration, parallel with a record poligrammy.

The analysis of record and probation is carried out by (by sight) hand or semi-automatic device on the special algorithms. Software foresees numerous options, in particular, algorithms, allowing automatically to determine separate physiological pattern (events), important for description of sleep, and then on their foundation to build three-dimensional computer "type" of sleep. Paraphrase (symmetric) a strengthener provides possibility of the veritable bipolar taking from

independent reviewers and high stability to motive and cable artifact. Simultaneous parallel registration is possible from a few objects.

Thus, the digital EEG and Polysomnography Systems taking into account compactness and unlimited possibilities of record and the analysis have no alternative in diagnostics and researches.

## **ОБЪЕКТИВНАЯ И СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА СНА В РАЗЛИЧНЫЕ ФАЗЫ ОВАРИАЛЬНО-МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У МОЛОДЫХ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН**

*Семилетова С.В., Воронин И.М.  
Кафедра анатомии, физиологии и гистологии,  
Медицинский институт,  
Тамбовский государственный университет им. Г.Р.Державина,  
Тамбов, Россия  
e-mail: [LETA7777@yandex.ru](mailto:LETA7777@yandex.ru)*

## **OBJECTIVE AND SUBJECTIVE SLEEP ESTIMATION IN VARIOUS PHASES OF MENSTRUAL CYCLE IN YOUNG HEALTHY WOMEN**

*Semiletova S.V., Voronin I.M.  
The anatomy, physiology and histology department of Medical institute,  
G.R.Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia*

Общеизвестно, что специфика биоритмологических процессов женского организма взаимосвязана с изменениями в регуляции функций как всего организма, так и отдельных его систем. Работ, посвященных взаимосвязи фаз овариально-менструального цикла и различных показателей сна, недостаточно (Lancel et al., 1994, 1996; Manber et al., 1997, 1999) и их результаты разноречивы, хотя очевидно, что характер цикла «сон-бодрствование» во многом определяет уровень здоровья и развитие болезненных состояний.

Цель работы состояла в выявлении и анализе особенностей структуры сна в различные фазы овариально-менструального цикла у молодых здоровых женщин.

Материалы и методы. В исследование включено 17 испытуемых в возрасте 18-22 ( $20 \pm 2$ ) лет с регулярным овуляторным циклом. Проводилась полисомнография в фоне и после 40-часовой депривации сна (Aurogra PSG, Grass-Telefactor, Astro-Med, США), а также субъективная оценка качества ночного сна в фолликулярную (Фф), овуляторную (Оф) и лютеиновую (Лф) фазы овариально-менструального цикла. Идентификация стадий проводили в

соответствии с критериями Rechtshaffen и Kales (1968). Для статистической обработки данных использовался пакет программ Statistica 6.0.

Изменения полисомнографической «картины сна» и его отдельных показателей в динамике женского цикла отмечаются даже при визуальной оценке гипнограмм. Анализ процентной представленности стадий в течение цикла показал достоверное ( $p=0,04$ ) увеличение продолжительности только I стадии сна в Лф по сравнению с Фф и Оф. Представленность II, III, IV стадий NREM сна демонстрируют относительное постоянство и различаются незначительно. Влияние различных фаз цикла сказывается на различиях латентных периодов. Время засыпания минимально в середине цикла и увеличивается в Лф по сравнению с Фф и Оф ( $p=0,04$  и  $p=0,02$  соответственно). Латенция к REM сну уменьшается ( $p=0,01$ ) к концу цикла и максимальна в Фф, что связано с выявленным отсутствием данной стадии в первом цикле сна в Фф у 82,35% испытуемых. Существенным изменениям в ходе цикла подвержены все показатели, характеризующие двигательную активность во сне. На Лф приходится достоверно ( $p=0,05$ ) большее время продолжительности движений во сне (в среднем  $18,35 \pm 3,0$  минут) и почти в 3 раза увеличивается общее время бодрствования. Число ночных пробуждений в Лф в некоторых случаях доходит до 10 эпизодов за ночь. Увеличение числа эпизодов REM сна в Лф ( $p=0,02$ ) свидетельствует об увеличении фрагментации сна. К концу цикла снижается показатель эффективности сна.

Под влиянием 40-часовой депривации сна в разные фазы цикла отмечен идентичный рост ( $p=0,01$ ) представленности IV и уменьшение ( $p=0,01$ ) продолжительности I стадии NREM. После депривации сна, по сравнению с фоном, наибольшее число достоверных изменений приходится на Фф. В Лф различия минимальны, а общее время бодрствования и движений во сне в данный период остается практически неизменным. Эффективность сна после депривации значимо улучшается ( $p=0,01$ ) только в Фф и Оф.

Субъективная оценка в разные фазы в целом соответствует объективной полисомнографической оценке качества сна, т.е. достоверно снижается ( $p=0,01$ ) к концу овариально-менструального цикла и максимальна в Оф. Однако в Лф после депривации сна данная характеристика не отражает реальной картины, свидетельствуя о значимом улучшении субъективной удовлетворенности сном, в то время как объективно в Лф качество сна после депривации по сравнению с фоном не улучшается.

**ФАЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ КРАТКОВРЕМЕННОЙ  
ПЛАСТИЧНОСТИ ФОКАЛЬНЫХ ОТВЕТОВ НЕЙРОНОВ  
КОРКОВЫХ КОЛОНОК СОМАТИЧЕСКОЙ КОРЫ КРЫСЫ В ЦИКЛЕ  
СОН-БОДРСТВОВАНИЕ**

*Сердюк Т.С.  
НИИ нейрокибернетики им А.Б Когана ЮФУ  
Южный научный центр РАН  
Ростов-на-Дону, Россия  
e-mail: [serta@aanet.ru](mailto:serta@aanet.ru)*

**PHASE-DEPENDENT SHORT-TERM PLASTICITY EFFECTS OF FIELD  
POTENTIALS IN RAT SOMATOSENSORY CORTEX DURING SLEEP-  
WAKING CYCLE**

*Serdyuk T. S.  
A.B. Kogan Research Institute for Neurocybernetics  
SFU, Rostov-on-Don, Russia*

Микроэлектродные исследования фокальных ответов корковых колонок соматической коры крысы на электрическую стимуляцию коры или таламуса показали наличие определенных закономерностей развития эффектов кратковременной пластичности в корковых колонках. При развитии дремотного состояния сравнение конфигурации усредненных вызванных потенциалов (ВП) в состоянии спокойного бодрствования и во время дремоты выявило наличие четких отличий всех компонентов ВП в разных функциональных состояниях животного. В состоянии дремоты наблюдалось уменьшение амплитуды и укорочение длительности первичного ответа (ПО), укорочение длительности со 150 мс до 100 мс медленного потенциала, следующего за первичным ответом, и возрастание амплитуды и длительности ритмичных разрядов последействия (РР). Важно отметить, что при повторном применении одного и того же стимула могла наблюдаться вариабельность амплитуды ПО и РР, однако время проявления этих компонентов ВП было очень стабильно, что свидетельствует о достаточно жесткой временной организации ВП и находит отражение в показателях дисперсии. Кроме того, изменение функционального состояния обычно сопровождалось изменением характера кратковременной пластичности с переходом от эффекта парной фасилитации (ПФ) второго ПО при парной с интервалом 50 мс стимуляции - к эффекту парной депрессии, т.е. уменьшению амплитуды второго ПО при парной стимуляции в состоянии дремоты.

Изменение параметров ВП наблюдалось не только при изменении общего функционального состояния мозга, но проявлялось и в условиях

одного и того же функционального состояния при предъявлении серии стимулов. По нашим данным, фактором регуляции предстимульной возбудимости и пластичности корковых колонок является характер их фоновой ритмической активности в период стимуляции. Нами была продемонстрирована зависимость развития ПО корковых колонок от фазового соотношения стимулов с волнами фоновой фокальной активности при ритмичной стимуляции соответствующего баррелоида с частотой 10 Гц. Так, если 1 стимул в серии из 8 стимулов приходится на отрицательную фазу потенциала фоновой волны, то развивался крупноамплитудный ПО на 1 стимул, но полностью блокировался ПО на второй стимул в серии, т.е. развивалось явление парной депрессии (ПД), после чего вновь появляется большой ПО на 3 стимул, с депрессией на 4 стимул, что приводит к трансформации ритма стимуляции в ритме фоновой фокальной активности. Таким образом, мы наблюдали последовательное чередование процессов ПД и ПФ, совпадающее с определенными фазами потенциалов фоновой ритмической активности; другими словами, представленные экспериментальные результаты свидетельствуют, что предстимульная фоновая ритмическая активность, связанная с общим уровнем тонуса ретикулярной формации, оказывает выраженное фазозависимое влияние как на исходную возбудимость корковых колонок, так и на процессы постстимульной пластичности в форме ПФ или ПД.

**НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПЕРСОМНИИ,  
ВЫЗВАННОЙ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ  
ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА. ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ  
ПОДАВЛЕНИЯ**

*Силькис И.Г.  
Институт высшей нервной деятельности  
и нейрофизиологии, Москва, Россия  
email: [isa-silkis@mail.ru](mailto:isa-silkis@mail.ru)*

**NEUROCHEMICAL MECHANISMS OF HYPERSOMNIA EVOKED BY  
DOPAMINERGIC TREATMENT OF PARKINSON DISEASE.  
POSSIBILITIES FOR ITS SUPPRESSION**

*Silkis I.G.  
Institution RAS, Institute of Higher Nervous  
Activity & Neurophysiology, Moscow, Russia*

Приступы дневной сонливости, усиливаемые агонистами дофаминовых рецепторов, характерны для пациентов с болезнью Паркинсона. С целью

выявления механизмов появления этой сонливости и способов ее подавления, проведен анализ влияний нейромодуляторов (дофамина, аденозина, ацетилхолина) на взаимозависимое функционирование нейронной цепи моторная кора - базальные ганглии - таламус – моторная кора, участвующей в контроле двигательной активности, и нейронных сетей, регулирующих цикл сон-бодрствование, включающих гистаминергические клетки, а также клетки латерального гипоталамуса, экспрессирующие гипокретин/орексин и меланин-концентрирующий гормон. Используются предложенные нами ранее унифицированные правила влияния модуляторов на эффективность возбудительной и тормозной синаптической передачи. Из анализа следует, что сомногенное действие дофамина (или агонистов D1 и D2-рецепторов) может являться результатом модуляции глутаматергических кортикостриатных входов, что способствует растормаживанию через базальные ганглии холинергических нейронов педункулопонтинного ядра, запускающего парадоксальный сон. Одновременно дофамин через D3-рецепторы на серотонинергических нейронах ядра шва и норадренергических нейронах голубого пятна, способствует депрессии их возбуждения и снижению активности, что также должно приводить к состоянию парадоксального сна. Сомногенное действие эндогенного аденозина может являться следствием его депрессирующего действия через A1 рецепторы на активность холинергических клеток базальных ядер переднего мозга, возбуждающе действующих на новую кору, а также результатом подавления активности клеток, выделяющих орексин, и гистаминергических клеток за счет воздействия на A1 и A2A рецепторы. Антагонисты аденозиновых рецепторов должны обладать противосомногенным действием, так как препятствуют депрессирующему действию аденозина на активность клеток, выделяющих орексин и гистамин, и способствуют снижению концентрации меланин-концентрирующего гормона. Наличие высоких концентраций орексина и гистамина должно поддерживать бодрствование. Антагонисты A1 и A2A рецепторов обладают и противопаркинсоническим действием, так как могут оказывать такое же модулирующее действие на кортикостриатные входы, что и дофамин, и тем способствовать облегчению двигательной активности. В отличие от дофаминергических препаратов они не вызывают дискинезии и когнитивных нарушений. Из проведенного анализа следует, что для подавления повышенной дневной сонливости у пациентов с болезнью Паркинсона следует уменьшить дозу дофаминергических препаратов и использовать антагонисты аденозиновых A1 и A2A рецепторов (например, кофеин).

**Работа поддержана Российским гуманитарным научным фондом,  
грант № 07-06-00336а**

## **О РОЛИ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СИНАПСОВ В ФОРМИРОВАНИИ ВЕРЕТЕНООБРАЗНОЙ АКТИВНОСТИ**

*Сухов А.Г.*

*НИИ нейрокибернетики им А.Б Когана ЮФУ  
Южный научный центр РАН  
Ростов-на-Дону, Россия*

## **THE ROLE OF ELECTRICAL SYNAPSES IN SPINDLE-LIKE ACTIVITY ORGANIZATION**

*Sukhov A.G.*

*A.B. Kogan Research Institute for Neurocybernetics  
SFU, Rostov-on-Don, Russia*

Веретенообразная активность является наиболее характерным индикатором развития дремотного состояния мозга человека и животных и до настоящего времени обычно рассматривается с позиций нейросетевых механизмов её организации в форме чередования нейрохимически синхронизированных ВПСП и ТПСП в таламокортикальных сетях. Однако в последние годы накапливается всё больше данных о возможности локального, автономного развития веретенообразной активности в корковых колонках на основе пейсмекерных потенциалов, обусловленных активацией Н-каналов гиперполяризации мембраны самих корковых нейронов, вследствие снижения активирующих влияний ретикулярной формации среднего мозга при развитии дремоты. По литературным данным важную роль в электротонической синхронизации гиперполяризационных пейсмекерных потенциалов нейронов одной колонки могут играть электрические дендро-дендритные синапсы, которые выявлены в различных структурах мозга, в том числе и нами в колонках соматической коры крысы. По литературным данным, формирование электрических синапсов имеет очень избирательный характер, т.к. они соединяют дендриты тормозных нейронов только одного и того же типа, в частности, с добавочным содержанием пептида или парвальбумина или соматостатина, причём с расположением тел этих нейронов на расстоянии не более 200 мкм друг от друга, т.е. в пределах одной и той же корковой колонки. Таким образом, благодаря наличию электрических синапсов происходит формирование ансамблей тормозных нейронов, генерирующих электротонически синхронизированные пейсмекерные гиперполяризационные потенциалы, на завершающей фазе которых происходит активация потенциал-зависимых  $Ca^{2+}$  и  $Na^{+}$  каналов с возникновением пачечного импульсного разряда тормозных клеток, что в свою очередь приводит к нейрохимическому развитию периодических ТПСП в возбуждающих пирамидных нейронах.

Можно полагать, что благодаря именно электрическим синапсам обеспечивается формирование ритмогенеза сонного мозга, доминирующую роль в котором играют гиперполяризационные, генетически регулируемые пейсмекерные потенциалы и различные потенциал-зависимые каналы.

## **О НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ МИКРОАКТИВАЦИЙ МОЗГА ВО ВРЕМЯ СНА**

*Сысоева Ю.Ю., Вербицкий Е.В.  
Южный научный центр РАН  
Ростов-на-Дону, Россия  
e-mail: [sysoeva@mmbi.krinc.ru](mailto:sysoeva@mmbi.krinc.ru)*

## **ON NEUROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF SLEEP-RELATED MICROAROUSALS**

*Sysoeva U.U., Verbitsky E.V.  
South Scientific Center, Rostov-on-Don, Russia*

Отражением уровня активации мозга в состоянии сна являются вегетативные и моторные тонические и фазические реакции, которые в ряде случаев могут сочетаться с микроактивациями мозга. Существующие представления о функциональном значении микроактиваций мозга во время сна связывают их с кратковременной активацией нейронов центральной нервной системы, подобно феномену arousal [Lijowska et. all., 1997; Quattrocchi et. all., 2000; BuSha et. all., 2001; McNamara et. all., 2002], либо с компенсаторными [Terzano, Parrino et. all, 1988; McCarley, Massaquoi, 1992; Wauquier, 2000; Crowley et. all., 2002] или патологическими [O'Brien et.all, 2003; Lam, Mason, 2007; Singh et.all, 2008; Шеповальников, Гольбин, 2008] процессами сна.

Изучение динамики распределения микроактиваций мозга в структуре ночного сна у обследуемых с разным уровнем тревожности показало, что микроактивации мозга, сочетающиеся с моторными и вегетативными реакциями, могут быть связаны с переключением фаз сна, как у лиц с умеренным и низким уровнем тревожности, либо с их фрагментацией, как у лиц с высоким уровнем тревожности [Вербицкий, Сысоева, 2007; Сысоева, 2008]. Анализ спектра мощности волновых составляющих ЭЭГ микроактиваций мозга, сопровождающихся моторными и вегетативными реакциями, в медленноволновой и парадоксальной фазах сна показал, что у лиц с высоким уровнем тревожности они связаны с приростом мощности в диапазонах 04-8, 12-25 Гц, что свидетельствует о включении механизмов

поддержания сна на фоне высокой активации мозга [Jasper et al., 1958; Knyazev et al., 2005]. У лиц с умеренным и низким уровнем тревожности, напротив, во время активации регистрировалось снижение мощности по всем диапазонам частот, что соответствует данным об изменении активности мозга при активациях и смене состояний во время сна [Werth et al., 1997; Swarnkar V. et al., 2007].

Полученные данные о функциональной роли и параметрах биоэлектрической активности микроактиваций мозга при разном уровне тревожности позволяют предположить существование нескольких нейрофизиологических механизмов микроактиваций мозга, сопровождающихся вегетативными и моторными реакциями, активация одних из которых связана с естественными процессами развития сна, других с его нарушениями.

## **ВЛИЯНИЕ ДНЕВНОГО СНА НА КОНСОЛИДАЦИЮ ДЕКЛАРАТИВНОЙ ПАМЯТИ У ЧЕЛОВЕКА**

*Украинцева Ю.В., Дорохов В.Б.*

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.*

*Москва, Россия*

*e-mail: [ukraintseva@yandex.ru](mailto:ukraintseva@yandex.ru)*

## **THE ROLE OF DAYTIME NAP IN DECLARATIVE MEMORY CONSOLIDATION**

*Ukraitseva Yu.V., Dorokhov V.B.*

*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS*

*Moscow, Russia*

Целью работы было исследование влияние дневного сна на консолидацию декларативной памяти.

В экспериментах приняли участие 12 человек в возрасте от 20 до 40 лет, обоего пола. Каждый испытуемый участвовал в двух сериях экспериментов: основной и контрольной. В начале каждого эксперимента испытуемому давали задание на запоминание, требующее участия декларативной памяти, в конце эксперимента оценивались прочность запоминания. В основной серии экспериментов испытуемого после обучения кормили, после чего он спал в течение 1 часа в звукоизолированной камере. С момента пробуждения до итогового тестирования испытуемый смотрел видеofilm. Между обучающей фазой эксперимента и итоговым тестированием проходило 4 - 5 часов. Контрольный эксперимент отличался

от основного только отсутствием дневного сна, вместо него испытуемый все время от обеда до итогового тестирования смотрел видеофильмы. Интервал между основным и контрольным экспериментом составлял одну неделю.

Тест на декларативную память: предъявлялись 60 семантически несвязанных пар слов (например, «крокодил–сигара»). Каждая пара высвечивалась на 5 с, с межстимульным интервалом 100 мс. Сразу после предъявления 60 пар слов начиналось тестирование 30 из этих 60 пар: в случайном порядке показывалось первое слово пары, требовалось назвать второе слово. При итоговом тестировании в конце эксперимента в случайном порядке тестировались все 60 пар слов. Определялось количество правильных ответов по итогам тестирования 30 пар слов в начале эксперимента и количество правильных ответов по итогам тестирования 60 пар в конце эксперимента, при этом результат для 60 пар слов выражался в процентах по отношению к результату, полученному в начале эксперимента по 30 парам слов.

Для определения глубины сна регистрировалась полисомнограмма: электроэнцефалограмма, электромиограмма и электроокулограмма.

Анализ полисомнограмм показал, что у всех испытуемых во время дневного сна регистрировалась первая и вторая стадия сна, а у некоторых отмечалась также третья стадия.

Сравнение прочности запоминания в экспериментах со сном и без сна показало, что дневной сон положительно влияет на декларативную память: в экспериментах со сном в конце дня испытуемые правильно припоминали большее количество пар слов, чем в экспериментах без сна. Достоверные различия обнаружены для количества правильно названных пар слов в конце эксперимента, выраженных в процентах по отношению к словам, правильно воспроизведенным в начале эксперимента при обучении.

Таким образом, результаты исследования указывают на положительное влияние короткого дневного на консолидацию декларативной памяти у человека.

**Работа поддержана Российским Гуманитарным Научным Фондом, проект № 08 06 00 412а и программой ОБН РАН «Механизмы физиологических функций: от молекулы до поведения».**

**УЧАСТИЕ ПРОСТАГЛАНДИНА D2 В ЦЕНТРАЛЬНЫХ  
МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СНА И  
РЕАЛИЗАЦИИ СОМНОГЕННОГО ЭФФЕКТА БЕЛКА ТЕПЛООВОГО  
ШОКА 70 КДА У ГОЛУБЕЙ**

*Фролова Н.А., Екимова И.В.  
Институт Эволюционной Физиологии  
и Биохимии им. И.М. Сеченова, РАН, Санкт-Петербург, Россия  
Санкт-Петербургский Государственный Университет,  
Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: [Frolova\\_n.a@mail.ru](mailto:Frolova_n.a@mail.ru)*

**PROSTAGLANDIN D2 INVOLVMENT IN CENTRAL MECHANISMS OF  
SLEEP REGULATION AND SOMNOGENIC REALIZATION OF HEAT  
SHOCK PROTEIN 70 KDA IN PIGEONS**

*Frolova N.A., Ekimova I.V.  
Sechenov Institute of Evolutionary Physiology  
and Biochemistry, Saint-Petersburg University,  
St-Petersburg, Russia*

Простагландин D2 (ПГД2) играет существенную роль в инициации и поддержании физиологического сна у млекопитающих и человека [Нагаиши 2002]. Однако участие ПГД2 в регуляции медленного и парадоксального сна у птиц ранее не изучалось. В последние годы было установлено, что белок теплового шока с молекулярной массой 70 кДа (БТШ70), введенный в 3-й желудочек мозга, вызывает с коротким латентным периодом увеличение медленного сна (МС) и уменьшение бодрствования [Пастухов и др. 2005, 2008]. Центральные механизмы сомногенного эффекта БТШ70 оставались не известными.

Используя методы конфокальной иммуоцитохимии удалось выяснить, что через 1 ч с момента введения в 3-й желудочек мозга (ж.м.) меченый флуоресцентным красителем БТШ70 находился в макрофагах лептоменингеальных оболочек мозга, хориоидном эпителии и проникал в паренхиму мозга где локализовался в структурах, ответственных за регуляцию сна и бодрствования у голубей [Екимова И.В. и др., 2008, 2009]. Эти данные позволили нам предположить, что на начальном этапе, реализация сомногенного эффекта БТШ70 может быть связана с вовлечением ПГД2, который синтезируется в лептоменингах и хориоидном эпителии.

Исследования выполнены на голубях (*Columba livia*). Под нембуталовым наркозом птицам имплантировали электроды для регистрации электроэнцефалограммы, электромиограммы, электроокулограммы,

стальную проводящую канюлю вживляли в 3-й ж.м. С применением компьютерной программы Sleep analysis system идентифицировали состояния бодрствования, дремоты, МС и ПС. Регистрацию полисомнографических показателей проводили в течение 8 часов. В 3-й ж.м. выполняли микроинъекции селективного блокатора синтеза ПГД2 - селениума тетрахлорида (SeCl<sub>4</sub>) в дозе 100 пмоль/мкл, разведенного в фосфатном буфере. Для выяснения участия ПГД2 в реализации сомногенного эффекта БТШ70, в 3-й ж.м. голубям вводили SeCl<sub>4</sub> (100 пмоль/мкл) за 15 минут до введения препарата БТШ70 (1.5 мкг/мкл, разведенного в фосфатном буфере). Контрольной группе в 3-й ж.м. вводили фосфатный буфер в объеме 1 мкл.

Показано, что микроинъекции SeCl<sub>4</sub> вызывали уменьшение общего времени МС и ПС в течение всего времени регистрации (8 ч) по сравнению с контрольной группой. Максимальный эффект наблюдается в первые 2 ч с момента введения SeCl<sub>4</sub>. При введении SeCl<sub>4</sub> за 15 минут до микроинъекции БТШ70 происходило угнетение сомногенного эффекта БТШ70, наиболее выраженное в первые 4-5 часов с момента микроинъекции; в последующие часы (5-8 ч) общее время МС приближалось к контрольным значениям, однако оставалось ниже в сравнении с эффектом БТШ70.

Полученные данные свидетельствуют, что ПГД2 участвует в регуляции физиологического сна и в реализации сомногенного эффекта БТШ70 у голубей.

## **ВЛИЯНИЕ РИТМИЧЕСКИХ ХОЛОДОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ЦИКЛ СОН–БОДРСТВОВАНИЕ У КРЫС**

*Шило А.В., Венцовская Е.А., Ломако В.В., Бабийчук Г.А.  
Институт проблем криобиологии и криомедицины НАНУ,  
Харьков, Украина.  
e-mail: [avshilo@list.ru](mailto:avshilo@list.ru), [elena.vens@gmail.com](mailto:elena.vens@gmail.com)*

## **THE EFFECT OF RHYTHMIC COLD INFLUENCES ON SLEEP-WAKING CYCLE IN RATS**

*Shilo A.V., Ventskovskaya E.A., Lomako V.V., Babiychuk G.A.  
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine NAS of Ukraine,  
Kharkov, Ukraine*

Известно, что холодовые воздействия различной длительности и интенсивности проявляются в изменении структуры сна, являющегося одним из способов адаптации к меняющимся условиям окружающей среды. Если адаптивная роль сна при длительном и непрерывном влиянии низких

температур достаточно хорошо изучена, то при действии кратковременных периодических холодных воздействий, основанных на эндогенных физиологических ритмах, изменения структуры сна остаются не исследованными.

Поэтому целью работы явилось изучение влияния ритмических холодных воздействий (РХВ) на цикл сон-бодрствование у крыс. Эксперименты проведены на крысах линии Вистар (7-8 мес, 220-250 г), которые содержались в отдельных клетках в звукопоглощающей камере (свет:темнота - 12:12),  $T_{ср} = 22-24^{\circ}\text{C}$ ) со свободным доступом к воде и пище. РХВ проводили в течение 2 дней в светлое время суток следующим образом: крыс охлаждали 15 мин при  $-12^{\circ}\text{C}$  в темной холодной камере с интервалами в 45 мин при комнатной температуре  $23^{\circ}\text{C}$  по 9 воздействий в день. Длительную (2 сут до и 3-4 сут после РХВ) регистрацию цикла сон-бодрствование проводили на электроэнцефалографе фирмы «Нейрософт». Стадирование записей осуществляли по общепринятым критериям по 4 сек эпохам.

В оставшиеся 3 ч светлого времени суток после РХВ (18.00-21.00) повышалась доля парадоксального сна (ПС) с  $6,2\pm 1,2\%$  до  $13,7\pm 1,7\%$  и  $12\pm 1,5\%$  в течение первых и вторых экспериментальных суток, соответственно. Рост количества ПС осуществлялся за счет увеличения длительности его эпизодов с  $95,6\pm 9,3$  с до  $125,4\pm 7,6$  с и  $154\pm 9,2$  с в течение первых и вторых экспериментальных суток, соответственно, не затрагивая количества эпизодов. Подобные изменения в представленности ПС наблюдались на фоне снижения количества бодрствования с  $47,4\pm 11,1\%$ , характерных для контроля, до  $22,3\pm 2,5\%$  и  $26,7\pm 3,6\%$  в течение первых и вторых экспериментальных суток, соответственно. В темное время суток после РХВ достоверных отличий в количестве бодрствования и ПС не наблюдалось.

Количество медленноволнового сна (МВС) достоверно не изменялось ни в светлое, ни в темное время суток, но происходило значительное увеличение длительности эпизодов МВС с  $152\pm 15,6$  с до  $392,8\pm 26,8$  с и  $308\pm 9,2$  с на фоне снижения их количества с  $51,3\pm 13$  до  $15,8\pm 2$  и  $21,5\pm 2$  в оставшееся светлое время после РХВ первых и вторых суток, соответственно. В темное время суток после РХВ также наблюдалось увеличение длительности эпизодов МВС с  $188,8\pm 8$  с до  $344,8\pm 2,9$  с и  $299,6\pm 16,8$  с в первые и вторые экспериментальные сутки, соответственно. Количество эпизодов МВС снижалось в темное время первых суток с  $115\pm 21,2$  до  $50,3\pm 5,3$  и в темное время вторых суток до  $52,3\pm 10,3$ .

Таким образом, в первые 3 ч после РХВ наблюдается отдача ПС. Достоверное увеличение количества ПС в светлое время экспериментальных суток происходит за счет увеличения длительности эпизодов ПС на фоне снижения количества бодрствования. В темное время суток после РХВ достоверных отличий в количестве бодрствования и ПС не наблюдалось.

Общее количество МВС в ходе эксперимента не меняется. Структура сна восстанавливается в течение 24 ч.

## НАРУШЕНИЯ СНА И ИЗБЫТОЧНАЯ ДНЕВНАЯ СОСЛИВОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ПАЛЕСТИНЫ

*Эль Харуби А.Р.*  
*Арад, Румыния*  
*e-mail: [adnankharoubi@yahoo.com](mailto:adnankharoubi@yahoo.com)*

## SLEEP DISORDERS AND EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS IN THE PALESTINIAN POPULATION

*El Kharoubi A.R.*  
*315100 Chisineu Cris*  
*Arad, Romania*

**Objectives:** The aim of this study was to screen a sample Palestinian population for sleep habits and various sleep disorders using a standard questionnaire.

**Methods:** The questionnaire was designed to assess sleep habits, the degree of daytime sleepiness using the Epworth Sleepiness Scale (ESS), and specific sleep problems. A random sample of Palestinian people from Gaza City, Palestine was selected during August 2002.

**Results:** There were 361 respondents to the questionnaire (59 females and 302 males). The mean ESS score was 8.25 for males and 8.2 for females. There was 99 (27.4%) subjects with an ESS >10 (with excessive daytime sleepiness), normal sleepers without any sleep problems reported an ESS score of 7.37. One hundred and seventeen (32.4%) subjects (23 females and 94 males) had insomnia. There were 3 females and 101 males with snoring, but only 5 females and 48 males reported a history of sleep apnea. Symptoms of sleep paralysis were reported in 37 (10.2%) subjects, restless leg syndrome in 41 (11.4%) and cataplexy in 7 (1.9%) subjects.

**Conclusion:** The prevalence of excessive daytime sleepiness in the Palestinian population is higher compared to reported western populations, and it is the same as reported populations with similar habits. Generally, sleep disorders are common all over the world but ignored and unrecognized in our society.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ АРХИТЕКТУРЫ СНА В ЛАКТАЦИСТИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

*Якимчук А.А., Чеснокова А.Ю.  
Институт Эволюционной Физиологии и Биохимии им. И.М. Сеченова  
РАН, Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: [asstik@rambler.ru](mailto:asstik@rambler.ru)*

## THE STUDY OF SLEEP ARCHITECTURE CHARACTERISTICS IN LACTACYSTINE-INDUCED MODEL OF PARKINSON'S DISEASE

*Yakimchuk A.A., Chesnokova A.Yu.  
Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, St.-  
Petersburg, Russia*

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний среднего и пожилого возраста. Морфологически БП характеризуется прогрессирующей потерей дофаминергических нейронов (ДН) в компактной части черной субстанции и ряде других структур мозга и образованием цитоплазматических включений (телец Леви) в соме нервных клеток. Заболевание развивается медленно (на протяжении 20-30 лет) и проявляется клинически, когда повреждено 80% нейронов. В связи с этим очевидна необходимость поиска ранних маркеров пре-клинической фазы БП, позволяющих определять ранние стадии заболевания (Угрюмов, 2007).

Расстройства сна являются одними из наиболее часто встречающихся симптомов у лиц с БП и включают увеличение общей продолжительности сна, повышенную дневную сонливость, фрагментацию сна, инсомнию, поведенческие расстройства в фазе парадоксального сна (ПС) (Lees et al., 1988). При этом показано, что нарушения сна часто предшествуют клинической фазе заболевания и могут служить ранним маркером паркинсонизма (Voeve et al., 2003).

В работах с использованием моделей БП на животных показано изменение структуры сна. Получены данные об увеличении количества ПС при введении 1-метил 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МПП) - ингибитора митохондриального комплекса I, вызывающего окислительное повреждение нейронов (Fornai et al., 2005).

Данная работа посвящена выяснению особенностей архитектуры сна у крыс при введении лактацистина (ЛЦ) – вещества, ингибирующего убиквитин-протеасомную систему, нарушения в работе которой считают одним из ключевых факторов развития БП (Subhankar, 2008). В работах на

мышцах показано, что микроинфузии ЛЦ приводят к избирательной гибели ДН черной субстанции (Fornai et al, 2003).

Исследование выполнено на крысах линии Вистар. Проводилась компьютерная регистрация ЭЭГ, ЭОГ, ЭМГ и Тм в течение 4 часов в неактивной фазе суток после двукратной микроинъекции ЛЦ в 3-й желудочек мозга в объеме 1 мкл в концентрации 1000 мкмоль/мл и в контрольных условиях (при введении фосфатного буфера). Гибель ДН в черной субстанции определяли иммуногистохимически с использованием антител к тирозингидроксилазе. Обнаружено незначительное снижение площади ДН и достоверное снижение интенсивности продукции тирозингидроксилазы (фермента участвующего в синтезе дофамина) в нейронах в черной субстанции у крыс при введении ЛЦ по сравнению с контролем, что свидетельствует о цитотоксическом эффекте ЛЦ на ДН. Впервые выявлено значительное увеличение длительности и количества эпизодов ПС в 3-й час записи через день после первого введения ЛЦ и во 2-й и 3-й час записи через 7 дней после второго введения, по сравнению с контролем. Зарегистрированное увеличение ПС в лактацистин-индуцированной модели БП согласуется с данными литературы об увеличении ПС у крыс при введении МРТР. При введении ЛЦ в той же концентрации в черную субстанцию выявлена более выраженная гибель ДН. Планируется дальнейшее изучение нарушений сна как раннего маркера БП.

**Работа поддержана грантом по Программе Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине».**

## АЛФАВИТНЫЙ СПИСОК ДОКЛАДОВ И ТЕЗИСОВ (РУС)

1. Арсеньев Г.Н., Захарченко Д.В., Лаврова Т.П., Ткаченко О.Н., Дементенко В.В., Шахнарович В.М., Дорохов В.Б. *Нарушения зрительно-моторной координации, тестируемые дополнительным стимулом, при сниженном уровне бодрствования.....93*
2. Артамохина И.В. *Влияние карт-пептида на баланс ГАМК/дофамина в черной субстанции мозга крысы в цикле бодрствование-сон.....95*
3. Беличенко Л.А. *К механизму инициации произвольных движений вибрисс у крыс в дремотном состоянии.....96*
4. Белова В.А. *Электрофизиологическое исследование влияния карт-пептида на цикл бодрствования-сон.....98*
5. Беляев Е.В., Лямин О.И., Мухаметов Л.М., Пряслова Ю.П., Сигал Д.М. *Циркадные ритмы активности и покоя у морских котиков.....99*
6. Буда Б. Л., Тот Г. А., Буда-Солноки В., Бодиж Р. *Резкие хронические боли при эрекциях во сне у 69-летнего больного.....101*
7. Будкевич Р.О., Будкевич Е.В. *Перестройка циркадианных ритмов температуры и кальция у крыс при действии семакса.....103*
8. Буриков А.А., Нехороший А.А., Лысенко В.С., Кутенко М.А. *Изучение инсомнии в современном высшем образовании.....105*
9. Буриков А.А., Нехороший А.А., Лысенко В.С., Кутенко М.А. *Сновидения.....106*
10. Вербицкий Е.В., Лямин О.И., Войнов В.Б., Сысоева Ю.Ю. *Разработка подходов к изучению цикла сон-бодрствование лошадей в условиях иммобилизации и свободного поведения.....108*
11. Войнов В.Б., Вербицкий Е.В. *Ухудшение ночного сна снижает адаптационные возможности детей младшего школьного возраста.....109*
12. Дементенко В.В., Дорохов В.Б., Бабин Д.Н., Мазуренко И.Л., Холоденко А.Б., Уранцев А.В., Пархоменко Д.В., Шахнарович В.М. *Система автоматического определения уровня бодрствования водителя по параметрам закрывания глаз.....110*
13. Евдокименко А.Н., Русакова И.М., Фесенко Г.Н., Ковальзон В.М. *Фокальный ишемический инсульт и сон у крыс.....112*
14. Загускин С.Л. , Гуров Ю.В. *Хронобиология сна.....114*
15. Индурский П.А., Дунаевский Л.В., Шахнарович В.М., Дементенко В.В. *Улучшение качества сна посредством избирательной стимуляции во сне.....115*
16. Калинин А.Л. *Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна.....15*

17. Калининчук А.В. *Гомеостатическая регуляция сна и холинергическая базальная область переднего мозга: от аденозина к оксиду азота и индуцируемой NO-синтазе*.....24
18. Кибальников А.С., Лямин О.И. *Исследование кардио-респираторной активности в цикле сон-бодрствование у северных морских котиков*.....117
19. Ковальзон В.М. *Марья Михайловна Манасеина-Коркунова: штрихи к портрету*.....6
20. Ковальзон В.М. *Центральные механизмы бодрствования-сна*.....30
21. Ковров Г.В., Морозова Л.Г., Посохов С.И., Рассказова Е.И. *Применение дневника сна при неврологических заболеваниях: апробация*.....119
22. Кожедуб Р.Г., Арсеньев Г.Н., Кожечкин С.Н., Украинцева Ю.В., Марченко В.Г., Ковальзон В.М., Дорохов В.Б. *Влияние суточной депривации сна на пространственную память у крыс после однодневного обучения в водном бассейне Морриса*.....121
23. Корабельникова Е.А. *Сон и личность*.....122
24. Косенко П.О., Лямин О.И., Беляев Е.В., Кибальников А.С., Лапьерр Д.Л., Мухаметов Л.М., Сигал Д.М. *Избирательная депривация билатерально медленноволнового и парадоксального сна у северных морских котиков*.....124
25. Логвинов А.К., Кириченко Е.Ю. *Исследование синаптической организации колонки соматической коры крыс*.....126
26. Лямин О.И. *Сон китообразных: феноменология, механизмы, происхождение и эволюция наиболее необычного из всех известных паттернов сна у позвоночных*.....42
27. Манихин Д.С., Ковров Г.В., Преображенская И.С. *Нарушения сна у пациентов с ДТЛ*.....127
28. Михрина А.Л. *Роль агути-подобного белка в модуляции функциональной активности нейронов супрахиазматического ядра гипоталамуса у мышей Agouti yellow*.....129
29. Нехороший А.А., Шустанова Т.А., Буриков А.А., Кутенко М.А. *Экзамениационный стресс и цикл бодрствование-сон*.....130
30. Нодель М.Р., Русакова И.М., Проноза В.В. *Оценка ночного сна и дневной сонливости у пациентов с болезнью Паркинсона*.....131
31. Орлов А.А., Филатова Е.В., Афанасьев С.В., Оганесян Г.А. *Нейронная активность структур переднего и межуточного мозга при депривации сна у крыс*.....133
32. Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. *Сон и процессы висцеральной регуляции*.....48
33. Пудиков И.В. *Влияние спектрального состава освещения на состояние цикла сон-бодрствование здоровых лиц*.....134

34. Пудиков И.В. *Структурно содержательная формализация психической активности во сне*.....136
35. Рассказова Е.И. *Роль психологических и поведенческих факторов в хронификации инсомнии*.....138
36. Русакова И.М. *Болезнь Паркинсона как модель для изучения нарушений сна и бодрствования*.....56
37. Руцкова Е. М. *Гомеостаз сна*.....64
38. Сагура А., Чикадзе А. *Основы цифровой ЭЭГ и полисомнографических систем*.....140
39. Семилетова С.В., Воронин И.М. *Объективная и субъективная оценка сна в различные фазы овариально-менструального цикла у молодых здоровых женщин*.....141
40. Сердюк Т.С. *Фазозависимые эффекты кратковременной пластичности фокальных ответов нейронов корковых колонок соматической коры крысы в цикле сон-бодрствование*.....143
41. Силькис И.Г. *Нейрохимические механизмы гиперсомнии, вызванной дофаминергическими препаратами при лечении болезни Паркинсона. Возможности ее подавления*.....144
42. Ситникова Е.Ю. *Загадка промежуточной фазы сна*.....71
43. Сумский Л.И. *Представления о возможности локализации источников основных ритмов ЭЭГ бодрствования и ночного сна*.....79
44. Сухов А.Г. *О роли электрических синапсов в формировании веретенообразной активности*.....146
45. Сысоева Ю.Ю., Вербицкий Е.В. *О нейрофизиологических механизмах микроактиваций мозга во время сна*.....147
46. Украинцева Ю.В., Дорохов В.Б. *Влияние дневного сна на консолидацию декларативной памяти у человека*.....148
47. Фролова Н.А., Екимова И.В. *Участие простагландина D<sub>2</sub> в центральных механизмах регуляции физиологического сна и реализации сомногенного эффекта белка теплового шока 70 кДа у голубей*.....150
48. Харакоз Д.П. *Функция сна: Биофизическая парадигма*.....87
49. Шило А.В., Венцовская Е.А., Ломако В.В, Бабийчук Г.А. *Влияние ритмических холодовых воздействий на цикл сон-бодрствование у крыс*.....151
50. Эль Харуби А. *Нарушения сна и избыточная дневная сонливость населения Палестины*.....153
51. Якимчук А.А., Чеснокова А.Ю. *Исследование особенностей архитектуры сна в лактацистин-индуцированной модели болезни Паркинсона*.....154

## LECTURE AND ABSTRACT ALPHABETICAL INDEX

1. Arsenyev G.N., Zakharchenko D.V., Lavrova T.P., Tkachenko O.N., Dementienko V.V., Shakhnarovich V.M., Dorokhov V.B. *Eye-hand coordination errors tested by a secondary task at the lowered level of wakefulness*.....93
2. Artamokhina I.V. *Effect of cart-peptide on GABA/dopamine balance in rat substantia nigra in sleep-wakefulness cycle*.....95
3. Belichenko L.A. *On the mechanism of rat vibrissae voluntary movements initiation in the state of drowsiness*.....96
4. Belova V.A. *Electrophysiological investigation of cart peptide influence on sleep-wakefulness cycle*.....98
5. Belyaev E.V., Lyamin O.I., Mukhametov L.M., Pryaslova J.P., Siegel J.M. *Circadian rhythms of activity and rest in fur seals*.....96
6. Buda B. L., Tóth G. A., Buda-Szolnoki V., Bódizs R. *Severe chronic sleep-related painful erections in a 69-year-old patient*.....101
7. Budkevich R.O., Budkevich E.V. *Reorganization of temperature and calcium circadian rhythms in rats under the influence of Semax*.....103
8. Burikov A.A., Nekhoroshiy A.A., Lysenko V.S., Kutenko M.A. *Dreams*.....106
9. Burikov A.A., Nekhoroshiy A.A., Lysenko V.S., Kutenko M.A. *The study of insomnia in modern higher education*.....105
10. Dementienko V.V., Dorokhov V.B., Babin D.N., Mazurenko I.L., Kholodenko A.B., Urantsev A.V., Parkhomenko D.V., Shakhnarovich V.M. *System of ocular measures of driver alertness*.....110
11. El Kharoubi A.R. *Sleep disorders and excessive daytime sleepiness in the Palestinian population*.....153
12. Evdokimenko A.N., Rusakova I.M., Fesenko G.N., Kovalzon V.M. *Focal ischemic stroke and sleep in rats*.....112
13. Frolova N.A., Ekimova I.V. *Prostaglandin D2 involment in central mechanisms of sleep regulation and somnogenic realization of heat shock protein 70 kDa in pigeons*.....150
14. Indursky P.A., Dunaevsky L.V., Shakhnarovich V.M., Dementienko V.V. *Improvement of sleep quality by selected stimulation during sleep*.....115
15. Kalinchuk A.V. *Homeostatic control of sleep and cholinergic basal forebrain: from adenosine to nitric oxide and inducible nitric oxide synthase*.....24
16. Kalinkin A.L. *Obstructive sleep apnoe/hypopnoe syndrome*.....15
17. Kharakoz D.P. *The function of sleep: A biophysical paradigm*.....87
18. Kibalnikov A.S., Lyamin O.I. *A study of cardio-respiratory functions during sleep-wake cycle in fur seals*.....117

|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 19. | Korabelnikova E. A. <i>Sleep and personality</i> .....   | 122 |
| 20. | Kosenko P.O., Lyamin O.I., Belyaev E.V., Kibalnikov A.S., Lapierre J.L., Mukhametov L.M., Siegel J.M. <i>Selective deprivation of bilateral SWS and REM sleep in the northern fur seal</i> .....                                   | 124 |
| 21. | Kovalzon V.M. <i>Central mechanisms of wakefulness-sleep</i> .....   | 30  |
| 22. | Kovalzon V.M. <i>Maria Mikhailovna Manasseina-Korkunova: some strokes to the portrait</i> .....  | 6   |
| 23. | Kovrov G.V., Morozova L.G., Posohov S.I., Rasskazova E.I. <i>Sleep diary application in patients with neurological diseases: aprobaton</i> .....   | 119 |
| 24. | Kozhedub R.G., Arsenyev G.N., Kozhechkin S.N., Ukraintseva Yu.V., Marchenko V.G., Kovalzon V.M., Dorokhov V.B. <i>Influence of 24-hr sleep deprivation on spatial memory after one day learning in the Morris water maze</i> ..... | 121 |
| 25. | Logvinov A.K., Kirichenko E.Yu. <i>The study of synaptic organization of somatic cortical rat column</i> .....   | 126 |
| 26. | Lyamin O.I. <i>Sleep in Cetaceans: phenomenology, mechanisms, origin and evolution of the most unusual of all known sleep patterns in living vertebrates</i> .....   | 42  |
| 27. | Manikhin D.S., Kovrov G.V., Preobrazhenskaya I.S. <i>Sleep disorders in dementia with Lewy bodies patients</i> .....   | 127 |
| 28. | Mikhrina A.L. <i>A role of AGRP in modulation of functional activity of suprachiasmatic nucleus neurons in Agouti yellow mice</i> .....  | 129 |
| 29. | Nekhoroshiy A.A., Shustanova T.A., Burikov A.A., Kutenko M.A. <i>Examination stress and wakefulness – sleep cycle</i> .....  | 130 |
| 30. | Nodel M.R., Rusakova I.M., Pronoza V.V. <i>Sleep and daytime sleepness appraisal in patients with Parkinson’s disease</i> .....  | 131 |
| 31. | Orlov A.A., Filatova E.V., Afanasyev S.V., Oganesyanyan G.A. <i>Neuronal activity of fore- and intermedial brain structures in rats during sleep deprivation</i> .....   | 133 |
| 32. | Pigarev I.N., Pigareva M.L. <i>Sleep and the processes of visceral regulation</i> .....  | 48  |
| 33. | Pudikov I.V. <i>Effect of spectral structure of illumination on sleep-wakefulness cycle in healthy humans</i> .....  | 134 |
| 34. | Pudikov I.V. <i>Structural content formalization of psychological activity in sleep</i> .....  | 136 |
| 35. | Rasskazova E.I. <i>The role of psychological and behavioral factors in insomnia perpetuation</i> .....   | 138 |
| 36. | Rusakova I.M. <i>Parkinson disease as a model for studying sleep/wake disturbances</i> .....   | 56  |
| 37. | Rutskova E.M. <i>Sleep homeostasis</i> .....   | 64  |

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 38. | Sagura A., Chikadze A. <i>The fundamental of digital EEG and polisomnography systems</i> .....  | 140 |
| 39. | Semiletova S.V., Voronin I.M. <i>Objective and subjective sleep estimation in various phases of menstrual cycle in young healthy women</i> .....                                    | 141 |
| 40. | Serdyuk T. S. <i>Phase-dependent short-term plasticity effects of field potentials in rat somatosensory cortex during sleep-waking cycle</i> .....                                  | 143 |
| 41. | Shilo A.V., Ventskovskaya E.A., Lomako V.V., Babiychyk G.A. <i>The effect of rhythmic cold influences on sleep-waking cycle in rats</i> .....                                       | 151 |
| 42. | Silkis I.G. <i>Neurochemical mechanisms of hypersomnia evoked by dopaminergic treatment of Parkinson disease. possibilities for its suppression</i> .....                           | 144 |
| 43. | Sitnikova E.Yu. <i>A mystery of the intermediate state of sleep</i> .....   | 71  |
| 44. | Sukhov A.G. <i>The role of electrical synapses in spindle-like activity organization</i> .....  | 146 |
| 45. | Sumsky L.I. <i>The concepts on a possibility to locate the sources of basic EEG rhythms in wakefulness and nocturnal sleep</i> .....  | 79  |
| 46. | Sysoeva Yu.Yu., Verbitsky E.V. <i>On neurophysiological mechanisms of sleep-related microarousals</i> .....   | 147 |
| 47. | Ukraintseva Yu.V., Dorokhov V.B. <i>The role of daytime nap in declarative memory consolidation</i> .....   | 148 |
| 48. | Verbitsky E.V., Ljamin O.I., Voinov A.B., Sysoeva Yu.Yu. <i>Developing of approaches to the study of sleep-waking cycle in horses during immobilization and free behavior</i> ..... | 108 |
| 49. | Voinov V. B., Verbitsky E.V. <i>Impairment of night sleep reduces adaptive capacities of young schoolchildren</i> .....   | 109 |
| 50. | Yakimchuk A.A., Chesnokova A.Yu. <i>The study of sleep architecture characteristics in lactacystine-induced model of Parkinson's disease</i> .....                                  | 154 |
| 51. | Zaguskin S.I., Gurov Yu.V. <i>Chronobiology of sleep</i> .....  | 114 |

## СОМНОЛОГИЯ В ИНТЕРНЕТЕ

**Стартовый пункт** для поиска сомнологической информации в интернете (обновляемые ресурсы) <http://www.sleep.ru/links/> Ссылки на важнейшие интернет-сайты и директории по сомнологии (с аннотациями на русском языке).

### **Каталог ресурсов интернета по сну**

Neurosciences on the Internet <http://www.neuroguide.com/>

Мощный каталог интернет-ресурсов по нейронаукам с удобным поиском, обновляется, ресурсы главным образом по неврологии.

### **Библиография и электронные библиотеки**

PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Наиболее мощная биомедицинская библиографическая система (на основе Medline). Для журналов, имеющих электронные версии, есть ссылки на полные тексты статей (следует иметь в виду, что в большинстве случаев свободный доступ к ним отсутствует). Удобный вход, ориентированный на сомнологов - с главной страницы сайта [www.sleep.ru](http://www.sleep.ru).

Google Scholar <http://scholar.google.com/>

Мощный поиск статей, книг и абстрактов. Позволяет находить источники по ключевым словам даже в случае, когда доступ к ним предоставляется только по подписке, и в то же время находит тексты статей, помещенные в открытом доступе (в т.ч. недоступные через PubMed). Ссылки "Cited by ..." в результатах поиска показывают число публикаций, цитировавших данную публикацию, и ведут к их списку.

Online papers on consciousness <http://www.u.arizona.edu/~chalmers/online.html>

Большая обновляемая коллекция статей по сознанию в свободном доступе (D.Chalmers).

Индекс цитирования SciInd. Доступ с компьютеров БЕН и Институтов РАН, подключенных к сети eLibrary <http://pcs.isiknowledge.com/>

Тезисы всех конференций Американского общества по изучению сна (SRS), **свободно для скачивания!** <http://www.journalsleep.org/ViewAbstractSupplement.aspx>

### **Научные журналы (\* - есть свободный бесплатный доступ к полным текстам):**

60 журналов по нейронаукам издательства Wiley InterScience (Depression and Anxiety, Epilepsia, European Journal of Neuroscience и др.). Доступ к полнотекстовым статьям с компьютеров БЕН и Институтов РАН, подключенных к сети eLibrary.  
<http://www3.interscience.wiley.com/>

Более 300 журналов по биологии и медицине и много книг издательства Springer. Доступ к полнотекстовым статьям и книгам с компьютеров БЕН и Институтов РАН, подключенных к сети elibrary. <http://www.springerlink.com/>

Более 400 журналов по нейронаукам, в том числе наиболее часто используемых. Журналы Journal of Sleep Research, Sleep Medicine, Sleep Medicine Review, Sleep and Biological Rhythms, Current Biology и др. Доступ к полнотекстовым статьям с компьютеров БЕН и Институтов РАН, подключенных к сети elibrary. <http://www.sciencedirect.com/>

Журнал Nature. Доступ к полнотекстовым статьям с компьютеров БЕН и Институтов РАН, подключенных к сети elibrary. <http://www.nature.com/nature/>

Журнал Science. Доступ к полнотекстовым статьям с компьютеров БЕН и Институтов РАН, подключенных к сети elibrary <http://sciencemag.org/>

\*Журнал Archives Italiennes de Biologie. A journal of neuroscience. Старейший и авторитетнейший журнал по нейронаукам в мире. Основан выдающимся итальянским физиологом Анджело Моссо в 1882 году. Много статей по сну. Отдельные выпуски, посвященные М.Жуве (2004), О.Помпейано (2004), Н.Клейтману (2001), Моруцци (1997), физиологическим аспектам сна-бодрствования (1996). **Все архивные статьи в свободном доступе!** (за исключением текущего года).  
<http://www.architalbiol.org/index.php/aib/issue/archive>

\*Журнал PNAS – один из самых авторитетных журналов в мире. **Все статьи в открытом доступе!** (за исключением самых свежих выпусков). <http://www.pnas.org/>

\*Интернет-журнал The Open Sleep Journal. Существует с прошлого года. Свободный доступ ко всем статьям! <http://www.bentham.org/open/toslpj/openaccess2.htm>

\*Самый высокорейтинговый интернет-журнал PLoS ONE. Издается с 2006 года. Свободный доступ ко всем статьям!  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=440&action=archive>

\*Интернет-журнал PLoS Biology. Издается с 2003 года. Свободный доступ ко всем статьям! <http://www.plosbiology.org/home.action>

Журнал The Journal of Neuroscience. Все статьи в открытом доступе! (за исключением самых свежих выпусков) <http://www.jneurosci.org>

Журнал Journal of Sleep Research <http://www.blackwellpublishing.com/journal.asp?ref=0962-1105>  
доступ через ScienceDirect (см. выше), а также для членов ESRS.

Журнал Sleep. Доступ к полнотекстовым статьям только для членов SRS и AASM.  
<http://www.journalsleep.org/>

Журнал Sleep and Biological Rhythms  
<http://www.blackwellpublishing.com/journal.asp?ref=1446-9235>  
доступ через ScienceDirect (см. выше)

Журнал Biological Rhythm Research. Нет доступа к полнотекстовым версиям.  
<http://www.tandf.co.uk/journals/titles/09291016.asp>

\*Все статьи лаборатории Джерома Зигеля (Jerome Siegel, UCLA) выложены на  
<http://www.semel.ucla.edu/sleepresearch/?searchFor=&goButton=go>

\*Бюллетень SRS Bulletin доступен свободно.  
<http://www.sleepresearchsociety.org/archive.aspx>

\*Можно, предварительно зарегистрировавшись, заказать у наших соотечественников, работающих за рубежом, полнотекстовые версии статей (**но не злоупотреблять!**)  
<http://molbiol.ru/forums/index.php?act=SF&s=&f=2>

## **Финансирование исследований**

Страница "Funding Opportunities" на сайте Sleep Research Society  
<http://www.sleepresearchsociety.org/FundOpp.aspx>

## **Работа**

Страница вакансий на сайте Sleep Research Society  
<http://www.sleepresearchsociety.org/JobOpp.aspx>

## **Научные общества**

Секция сомнологии физиологического общества им. И.П.Павлова (Российское общество сомнологов) <http://www.sleep.ru>

Американское общество сомнологов Sleep Research Society (SRS USA)  
<http://www.sleepresearchsociety.org/>

Европейское общество сомнологов European Sleep Research Society (ESRS)  
<http://www.esrs.eu/>

Американское общество лаборантов-сомнологов American Association of Sleep Technologists (AAST) <http://www.aastweb.org/>

Общество по изучению сновидений The Association for the Study of Dreams (ASD)  
<http://www.asdreams.org/>

## **Форумы для специалистов по сну**

<http://www.sleepnet.com/wwwboard/health.htm> - форумы для клиницистов (мониторинг ведет The School of Sleep Medicine, Inc., член Stanford University Center of Excellence for the Diagnosis and Treatment of Sleep Disorders)

<http://www.asdreams.org/idxdiscussions.htm> - форумы Ассоциации изучения сновидений. Включают ASD Bulletin Board, ASD News List, ASD Chat, Invited Speakers Discussions.

## **Животные в биомедицинском эксперименте**

Policies on the Use of Animals in Sleep Research  
[http://www.sleepresearchsociety.org/Policy\\_Animals.aspx](http://www.sleepresearchsociety.org/Policy_Animals.aspx)

На сайте SRS. Разнообразная информация, указания, рекомендуемая литература и подборка ссылок на другие интернет-ресурсы по проблемам использования животных в биомедицинских исследованиях.

Эксперименты на животных и гуманизм <http://www.neuroscience.ru/content/view/203/25/>  
Почему необходимы эксперименты на животных?

## **Форматы данных**

European Data Format EDF <http://www.edfplus.info/>

Полное описание Европейского формата данных. Ссылки на программы в открытом доступе, полезные при его использовании. Компании, производящие программы, использующие EDF.

## **Прочее**

Sleep Scoring Manual [http://www.aastweb.org/reference/r\\_k.asp](http://www.aastweb.org/reference/r_k.asp)

Руководство по стадированию сна Rechtschaffen & Kales (без рисунков)

Sleep Stage Scoring <http://www.emedicine.com/neuro/topic443.htm>

Руководство по стадированию сна, основанное на правилах Rechtschaffen & Kales с современными дополнениями.

Clinical Protocols <http://www.aastweb.org/reference/protocols.asp>

Коллекция клинических протоколов.

Technical Tips (<http://www.aastweb.org/techtips.asp>)

Технические советы по полисомнографической регистрации.

Guideline for Emergency Situations During Recording Polysomnograms

<http://www.aastweb.org/reference/emergency.asp>

Действия в чрезвычайных ситуациях при полисомнографической регистрации.