

И.Г. КАРМАНОВА И СОЗДАНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ШКОЛЫ ЭВОЛЮЦИОННОЙ СОМНОЛОГИИ

Е.А. Аристакесян*, С.И. Ватаев, Г.А. Оганесян

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

* Эл. почта: earistak@mail.ru

Статья поступила в редакцию 17.07.2018; принята к печати 23.07.2018

Рассмотрены основные этапы формирования физиологического направления в изучении цикла бодрствование-сон (ЦБС) на основе целей и задач эволюционной физиологии, которые обозначил Л.А. Орбели, и их влияние на формирование взглядов И.Г. Кармановой относительно предмета эволюционной сомнологии. Эволюционная сомнология осуществляет сравнительные исследования ЦБС холоднокровных и теплокровных позвоночных, изучает закономерности и этапы формирования фаз сна, терморегуляторных и других вегетативных реакций в постнатальном онтогенезе. На основе фило- и онтогенетических исследований И.Г. Карманова сформулировала гипотезу об эволюции сна в подтипе позвоночных, проанализировала центральные механизмы регуляции таких форм поведения млекопитающих, как сон, спячка, катаlepsия, кататония, катаплексия. Также рассмотрены вопросы гомологии этих явлений изначальным, первичным формам охранительного поведения холоднокровных. Приводятся примеры функциональной и патологической диссоциации ЦБС, которые позволили И.Г. Кармановой создать диссолюционную теорию сна.

Ключевые слова: цикл бодрствование-сон, катаlepsия, кататония, катаплексия, эволюция.

I.G. KARMANOVA'S CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF THE RUSSIAN SCHOOL OF EVOLUTIONARY SOMNOLOGY

Ye.A. Aristakesyan*, S.I. Vataev, G.A. Oganesyanyan

I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Saint Petersburg, Russia

* Email: earistak@mail.ru

The present review addresses the main stages of the development of the evolutionary trend in studying the sleep-wakefulness cycle (SWC) based on the objectives and tasks delineated by L.A. Orbeli as they influenced the formation of I.G. Karmanova's views on the subject of evolutionary somnology. This discipline comprises comparative studies of SWC in cold-blooded and warm-blooded vertebrates and of the stages of the development of sleeping phases and the related thermoregulatory and other vegetative functions in the postnatal ontogenesis. Based on phylo- and ontogenetic investigations, I.G. Karmanova suggested a hypothesis about the evolution of sleep in vertebrates and analyzed the central mechanisms of regulation of sleep, hibernation, catalepsy, catatonia, and cataplexy. Issues related to the homology of these phenomena to the primordial forms of self-guarding behaviors are also considered. The examples provided to illustrate the functional and pathological cases of SWC dissolution are the ones that have prompted the dissolution theory of sleep to I.G. Karmanova.

Keywords: sleep-wakefulness cycle, catalepsy, catatonia, cataplexy, evolution.



Ида Гавриловна Карманова
(1925–2005)

*И рыбы спят, и птицы спят, и черепахи.
Все живое неотвратно клонит в сон.
Зачем? Спаситься от утомления, назойливых забот?
Запечатлеть себя в минувшем? Увидеть вещей сон?
А камень вечно спит...*

И.Г. Карманова (из цикла «Маски сна», 1991)

1. Основные этапы формирования физиологического направления в изучении эволюции.	234
2. Формирование взглядов И.Г. Кармановой на предмет эволюционной сомнологии.	238
3. Становление школы эволюционной сомнологии И.Г. Кармановой.	243
4. Понятие гомологии и его интерпретация И.Г. Кармановой.	243
5. Гомологом каких состояний является состояние обездвиженности типа каталепсии?	246
6. Гомологом каких состояний можно считать состояние обездвиженности типа кататонии?	247
7. Какая из форм проявления протосна является истинным гомологом медленноволнового сна?	248
8. Существуют ли в ЦБС холоднокровных состояния, гомологичные БФС?	250
9. Гипотеза И.Г. Кармановой об эволюции ЦБС.	252
10. Рекапитуляция филогенетических этапов формирования ЦБС в онтогенезе млекопитающих.	253
11. Диссолюция цикла бодрствование-сон.	
12. Значение фило- и онтогенетического изучения ЦБС позвоночных для понимания патологии сна (к вопросу о «патологической диссолюции ЦБС»).	254

1. Основные этапы формирования физиологического направления в изучении эволюции

На протяжении всей истории в биологии накапливались сведения о сравнительной морфологии и физиологии различных животных, строении тел ископаемых видов животных, живших на земле миллионы лет назад, создавались классификации животного мира. Труд Ч. Дарвина «Происхождение видов путем естественного отбора, или сохранение благоприятствуемых пород в борьбе за жизнь» (1859) [19] дал мощный толчок в развитии представлений о путях и движущих силах эволюционных преобразований органического мира в ходе исторического процесса. В додарвиновский период развития биологии представления об эволюции животного мира базировались, главным образом, на данных зооморфологии и палеонтологии. В последарвиновскую эпоху физиология постепенно начинает занимать свое место в трактовке тех или иных морфологических фактов, относящихся к формированию старых и новых функций как одного из движущих факторов эволюции живого, который обуславливает как биохимические изменения в организме, так и морфологическое многообразие животного мира.

Одним из первых ученых, обративших внимание на необходимость учета данных о становлении функций в ходе филогенеза позвоночных при анализе патологии ЦНС, был выдающийся английский невролог Джон Хьюлингс Джексон (1835–1911) [66–68]. В 80-х гг. XIX в. Джексон, изучая характер двигательных расстройств при поражениях пирамидной системы, являющейся, как известно, конечным, эволюционно молодым этапом развития механизмов регуляции движений, установил, что при повреждении нейронов или проводящих путей пирамидного тракта в первую очередь происходит выпадение произвольных, выработанных жизненным опытом, профессиональных движений рук и пальцев. Движения приобретают как бы «детский» характер – простые сгибания и разгибания рук, сосательные и глотательные

движения. При обширных поражениях начинают проявляться эволюционно древние типы движений – когтеобразное сгибание пальцев и кистей рук, веерообразное разгибание пальцев ног – спонтанный рефлекс Бабинского. Проявляются также и другие филогенетически древние рефлексы: хоботковый, сосательный, ладонно-ротовой, которые обычно имеют место на ранних стадиях онтогенеза ребенка, а затем исчезают по мере развития новорожденного. На основании этих исследований, а также изучения больных эпилепсией Джексон пришел к выводу о том, что формирующиеся в процессе эволюции мозга позвоночных филогенетически более молодые нервные центры подчиняют и тормозят функционирование более древних центров ЦНС. При ряде заболеваний нервной системы возникает распад (диссолюция) эволюционно сложившейся интеграции молодых и древних отделов ЦНС, результатом которого является переход центров к автономной работе и возврат регуляторных функций мозга к формам, характерным для предшествующих ступеней эволюции [67].

С начала XX в. процесс формирования физиологического направления в изучении эволюции стал продвигаться особенно быстрыми темпами. Определелись его основные принципы, методы и подходы. В 1914 г. создатель русской школы морфологов-эволюционистов А.Н. Северцев ввел в научный обиход термин «эволюционная физиология» [55]. Под руководством таких выдающихся физиологов и клиницистов, как В.М. Бехтерев [17], И.П. Павлов [52], М.И. Аствацатуров [14], И.С. Бериташвили [16], С.Н. Давиденков [21], М.Б. Кроль [42, 43], был сформирован ряд научных коллективов, в основе исследовательской работы которых лежало использование эволюционного подхода к изучению функций у человека и животных в норме и при патологии. Но основная заслуга в становлении эволюционной физиологии как самостоятельной области науки принадлежит Леону Абгаровичу Орбели (1882–1958). Именно Л.А. Орбели определил основное содержание этой дисциплины и сущность методов, с помощью которых достигается решение ее за-

дач [50, 51]. В своих работах Л.А. Орбели указывал, что изучение той или иной функции организма следует вести не только с позиций аналитической физиологии, но важно изучить и конкретный исторический путь становления этой функции. Он считал, что каждую функцию необходимо рассматривать с точки зрения истории ее формирования, то есть как она складывалась в ходе эволюционного процесса. Орбели наметил и основные методические приемы, с помощью которых эволюционная физиология должна решать поставленные перед ней задачи. Этими методами являются: 1) сравнительно-физиологический или филогенетический, дающий возможность сравнения, сопоставления и выяснения определенных эволюционных закономерностей становления функций; 2) онтогенетический, выявляющий параллелизм в изменении функциональных отношений в ходе онто- и филогенеза; 3) метод экспериментальных воздействий, которые искусственно нарушают сложившуюся иерархию регуляторных механизмов той или иной функции и позволяют вычлнить эволюционно более древние ее проявления; 4) изучение клинической патологии и сопоставления симптомов тех или иных заболеваний с теми явлениями и процессами, которые наблюдаются в ходе онто- и филогенетического развития. Понятие «исследование функций» применительно к эволюционной физиологии Л.А. Орбели трактовал очень широко, включая в это понятие наряду с физиологическими исследованиями и изучение развития структур, и изучение химических веществ, химических процессов и механизмов, обеспечивающих реализацию функций.

Одним из важнейших принципов функциональной эволюции Л.А. Орбели считал выдвинутое Дж.Х. Джексоном и развитое позднее на материалах клиники нервных и клинических болезней М.И. Аствацатуровым [14] и М.Б. Кролем [42, 43] положение о том, что исторически рано формирующиеся в ЦНС анатомо-физиологические уровни регуляции функций в процессе развития и усложнения мозга не исчезают, а оказываются заторможенными, завуалированными и подчиненными филогенетически более молодым нервным центрам. При поражении или дисфункции этих «молодых» центров может возникать распад (диссолюция) эволюционно сложившейся иерархии уровней регуляции и возврат регуляторных функций мозга к формам, характерным для предшествующих ступеней эволюции. Очень отчетливо такого рода возврат к преимущественному функционированию филогенетически более древних анатомо-физиологических уровней регуляции проявляется при некоторых заболеваниях нервной системы, определенных экспериментальных воздействиях (таких, например, как избирательное разрушение тех или иных структур или медиаторных систем мозга), а также при действии ряда физических и химических факторов (например, под влиянием фармакологических агентов, гипоксии, гипо- или гипергликемии и т. п.).

Руководствуясь идеями Л.А. Орбели, возглавляемый И.Г. Кармановой коллектив лаборатории эволюции сна и бодрствования Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова в начале 1960-х гг. начал работу по изучению эволюционных закономерностей становления в филогенезе позвоночных такого жизненно важного состояния, как сон. Сон – это состояние, в котором человек проводит от 1/4 до 1/3 своей жизни. Сон является генетически детерминированным, проявляющимся с определенной периодичностью функциональным состоянием, характеризующимся отключенностью от сенсорных воздействий и обеспечивающим восстановление способности мозга к аналитико-синтетической деятельности. Это как бы бездеятельное состояние, тем не менее, жизненно необходимо, о чем убедительно свидетельствуют опыты с искусственным лишением (депривацией) сна животных и человека. Установлено [44], что здоровые испытуемые могут выдержать без серьезных последствий для психики экспериментальное полное (тотальное) лишение сна не более 4 суток. В течение первых суток депривации сна у испытуемых наблюдается постепенное нарастание ощущения усталости, появляются раздражительность и рассеянность, снижаются работоспособность и двигательная активность, способность решать задачи, нарастает потребность уснуть. Конец 4 суток лишения сна является переломным моментом, после которого начинает проявляться психопатологическая симптоматика: испытуемые не могут выполнять какие-либо умственные задания, появляются галлюцинации, переплетающиеся с реальностью. После 6 суток лишения сна у людей возникают деперсонализация и галлюцинаторно-бредовые проявления. Таким образом, лишение сна чревато патологическими нарушениями интегративной деятельности мозга и может вызывать существенные расстройства здоровья человека, поскольку клеточные и молекулярные механизмы регуляции цикла бодрствования-сон (ЦБС), которые лежат в основе регуляции центральной нервной системой функций организма в целом, оказываются глубоко поврежденными.

2. Формирование взглядов И.Г. Кармановой на предмет эволюционной сомнологии

Научный путь И.Г. Кармановой начался в конце 1940-х гг. в аспирантуре под руководством П.К. Анохина с исследований условно-рефлекторной деятельности у животных, стоящих на разных ступенях филогенетического развития. Далее Ида Гавриловна работала в Ленинградском институте экспериментальной медицины АМН СССР, где под руководством академика Д.А. Бирюкова она начала изучение охранительно-пассивных форм поведения у птиц и млекопитающих в норме и при патологии ЦНС. Исследуя процесс формирования внутреннего торможения при выработке с помощью света невроза у птиц (куры и

совы), она обнаружила, что при ритмическом (в определенной последовательности и с определенной частотой) чередовании света и темноты у птиц возникают эпизоды застываний, которые сопровождаются восковидной гибкостью мышц. Этот феномен был назван ею «фотогенной катаlepsией». Во время эпизодов такого рода обездвиженности птицам можно было придать любую (даже неестественную) позу, и они ее сохраняли. Реакцией избегания на действия экспериментатора птицы не реагировали, хотя их глаза оставались открытыми, как в состоянии бодрствования.

Следует заметить, что внезапная временная утрата способности совершать движения – довольно распространенное явление при патологии ЦНС у людей. Симптоматический комплекс разных форм обездвиженности часто наблюдают врачи при ряде психических болезней. В зависимости от состояния мышечного тонуса, сопутствующего тому или иному заболеванию, такого рода приступы обездвиженности квалифицируются как катаlepsия (сопровождается восковидным мышечным тонусом), кататония (ригидный досковидный тонус) и катаплексия (резкое падение мышечного тонуса). Эпизоды катаlepsических и кататонических застываний описаны также во время гипноза у животных и у человека вне патологии ЦНС. Катаплексия наблюдается у больных нарколепсией в моменты высокого эмоционального стресса. Это заболевание И.Г. Карманова изучала в клинике усовершенствования врачей под руководством известного невролога и нейрогенетика Сергея Николаевича Давиденкова.

В связи с открытием фотогенной катаlepsии необходимо было разобраться, почему такого рода состояние «застывания» у птиц возникает как реакция на раздражение светом, а у человека приступы обездвиженности не зависят от света и возникают спонтанно при той или иной патологии ЦНС. Возникали вопросы, а не является ли обнаруженная форма обездвиженности птиц одной из разновидностей охранительно-пассивного поведения, и не являются ли проявляющиеся у людей при психических заболеваниях формы обездвиженности элементами аналогичных «древних» охранительных приспособлений и адаптаций, которые в норме завуалированы и заторможены и выявляются только под гипнозом или при патологии ЦНС? Ответить на эти вопросы можно было только на основе исследований таких явлений и других форм обездвиженности у большого числа животных разных классов (холоднокровных и теплокровных) при использовании методических приемов эволюционной физиологии. Поэтому переломной в научной судьбе И.Г. Кармановой стала встреча с Леоном Абгаровичем Орбели, которого заинтересовала модель фотогенной катаlepsии. Переход И.Г. Кармановой в 1958 г. в Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова (Ленинград) позволил мно-

госторонне исследовать не только явление фотогенной катаlepsии, но и проанализировать механизмы регуляции катаlepsии у разных видов животных при сопоставлении этого феномена с проявлениями катаплексии у людей, больных нарколепсией, и у больных шизофренией с катаlepsией и кататонией.

При сравнительно-физиологическом исследовании феномена фотогенной катаlepsии у различных животных, стоящих на разных ступенях «эволюционной лестницы», И.Г. Карманова обнаружила, что катаlepsия на ритмический свет вырабатывается не только у птиц, но также у холоднокровных животных (черепахи, ящерицы, лягушки), а также и у некоторых млекопитающих (кролики, морские свинки). Было установлено, что у холоднокровных она вырабатывается намного быстрее, чем у теплокровных. Для изучения механизмов регуляции катаlepsии И.Г. Карманова осуществляла перерезки симпатических нервов, анодизацию и катодизацию. Оказалось, что анод усиливал катаlepsию, в то время как катод ослаблял феномен катаlepsии и переводил животное в состояние сна. Как показали последующие морфофункциональные исследования, у кур на фоне выработки фотогенной катаlepsии происходит активация нейроэндокринной системы, в частности, ядер переднего гипоталамуса [26–30, 59]. Было показано, что регуляция покоя типа катаlepsии осуществляется древними структурами головного мозга – преоптической областью гипоталамуса и эктомаммилярными ядрами дополнительной оптической системы. Разрушение этих структур всегда сопровождалось выпадением состояния катаlepsии из поведения кур. В то же время разрушение филогенетически более молодой таламической структуры (круглое ядро, *n. rotundus*) значительно увеличивало продолжительность катаlepsии и сокращало суммарную продолжительность медленно- и быстроволновой фаз сна [26–30, 40]. На основании этих данных И.Г. Карманова пришла к заключению, что катаlepsическое торможение является одной из древних форм центрального торможения в головном мозге.

Много позже, когда Иды Гавриловны уже не было в живых, мы также проанализировали структуру ЦБС у амфибий и млекопитающих в условиях выработки фотогенной катаlepsии [9, 13] и обнаружили, что ритмический свет действительно способствует увеличению активности переднего отдела гипоталамуса, который обеспечивает регуляцию, сохранение и поддержку высоких показателей катаlepsической стадии ЦБС у крысят 30-дневного возраста, а также состояния обездвиженности типа катаlepsии у травяных лягушек (рис. 1). Анализ этих данных позволил заключить, что вызванный фотостимуляцией стресс обуславливает у млекопитающих на ранних стадиях постэмбрионального развития переход регуляции ЦБС от эволюционно молодых таламо-кортикальных систем интеграции ци-

кла к более древним – гипоталамо-палеокортикальным системам. На фоне возбуждения структур переднего гипоталамуса разворачивается гуморальный каскад стресс-реакции, который в последующем приводит к увеличению постстрессорного сна.

Анализ механизмов регуляции феномена катаlepsии позволил И.Г. Кармановой заключить, что каталептическое торможение можно считать одной из древних форм центрального торможения в головном мозге, которое возникает в результате рефлекторного возбуждения межучного мозга, высших вегетативных центров гипоталамуса и восходящей активирующей ретикулярной формации. Более того, каталептическое угнетение корково-обусловленной фазовой двигательной активности является торможением особого рода, которое отличается от сонного торможения. Обобщая полученные экспериментальные данные, И.Г. Карманова пришла к выводу о том, что катаlepsия «...это древний охранительно-пассивный рефлекс, который генетически закрепился в эволюции, когда земноводные вышли на сушу. Замереть, застыть и, таким образом, остаться незамеченным. Именно в этом охранительном рефлексе состоит функциональное назначение и биологический смысл фотогенной катаlepsии» [26–30].

На основе полученных результатов в 1963 г. Ида Гавриловна защитила докторскую диссертацию на тему «Сравнительное физиологическое исследование катаlepsии, некоторые вопросы патогенеза и физиологического обоснования лечения нарколепсии». В 1964 г. по материалам диссертации была опубликована и ее первая монография «Фотогенная катаlepsия: к эволюции, физиологии и клинике центрального угнетения двигательной функции» [26]. В этом же году в Институте эволюционной физиологии и биохимии была создана научно-исследовательская группа, преобразованная в 1975 г. в лабораторию эволюции сна и бодрствования, коллектив которой под руководством И.Г. Кармановой продолжил изучение различных форм охранительно-пассивного поведения: форм обездвиженности типа катаlepsии, кататонии, катаплексии, а также начал исследования эволюции сна, этапов становления его медленно- и быстроволновой (парадоксальной) фаз в филогенезе позвоночных. В составе группы и далее лаборатории работали соратники и единомышленники И.Г. Кармановой: Аристакесян Е.А., Белич А.И., Лазарев С.Г., Максимук В.С., Попова Д.И., Сапожкова Г.Г., Титков Е.С., Хомуецкая О.Е., Чурносоев Е.В., Шиллинг Н.В. В последующие годы к ним присоединились Андреева Л.В., Богословский М.М., Ватаев С.И., Калаш-

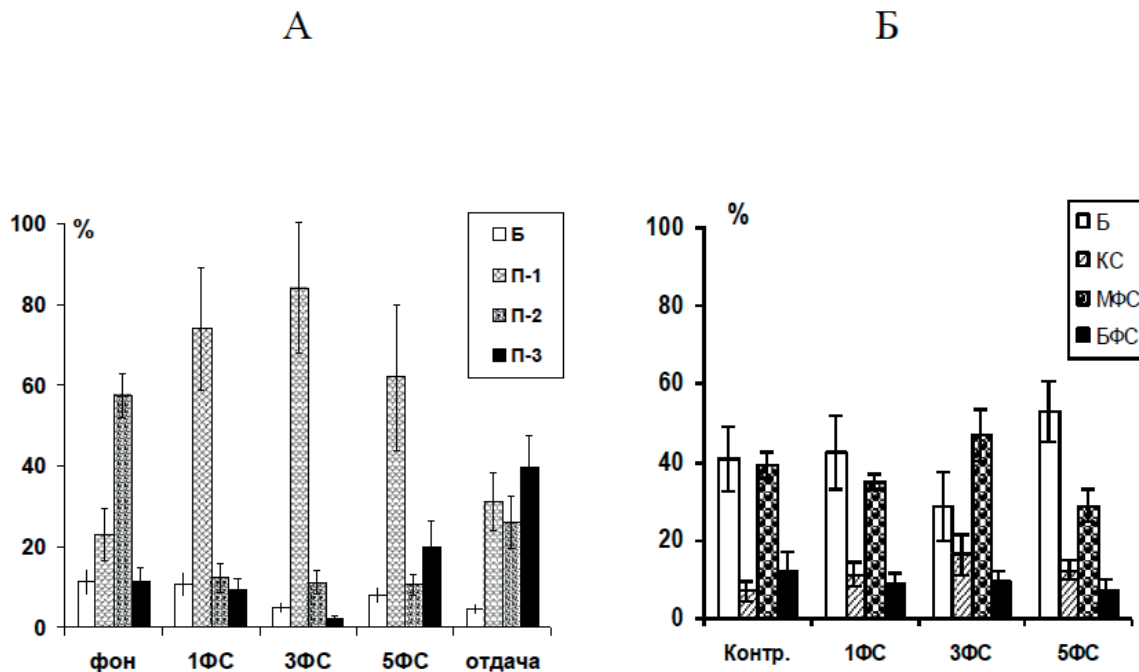


Рис. 1. Динамика изменений цикла бодрствование-сон у лягушки (А) и крысы 30-дневного возраста (Б) на фоне многократной ежедневной получасовой фотостимуляции (ФС) в режиме 10 с свет / 10 с пауза [9, 13].

Условные обозначения. По оси ординат представлена представленность различных функциональных состояний животных в процентном выражении. На А: фон – фоновые показатели, 1ФС, 3ФС, 5ФС – после 1, 3, 5 фотостимуляций, отдача – на следующие сутки после 5-й фотостимуляции. Б – бодрствование, П-1 – обездвиженность типа катаlepsии, П-2 – кататонии, П-3 – катаплексии. Вертикальные отрезки – 95%-ные доверительные интервалы. На Б: Б – бодрствование, КС – каталептическая стадия, МФС – медленноволновая фаза сна, БФС – быстроволновая фаза сна

никова Е.О., Кузьмина Л.В., Моисеева Е.И., Оганесян Г.А., Пискарева Т.В., Элиава М.И. Были налажены контакты и плодотворное сотрудничество с Институтом физиологии им. И.П. Павлова АН СССР (Ленинград), Институтом акушерства и гинекологии АМН СССР (Ленинград), Институтом биофизики АН СССР (Пушино-на-Оке), Институтом биологических проблем Севера ДВНЦ АН СССР (Норильск), Институтом цитологии и генетики СО АН СССР (Новосибирск), Институтом моделирования и энергетики (Киев), НИИ патологии сердечно-сосудистой системы (Паланга), Таджикским университетом им. В.И. Ленина (Душанбе).

Переход И. Г. Кармановой и коллектива возглавляемой ею лаборатории от изучения патологических форм обездвиженности к исследованию генеза сна был логически вполне обоснован. На основе большого объема данных удалось убедительно доказать, что указанные формы обездвиженности являются элементами «древних» рефлекторных пассивно-охранительных приспособлений и адаптаций, которые у животных и человека в норме заторможены, завуалированы и проявляются только под гипнозом или при патологии ЦНС. Подойдя к рассмотрению сна с общебиологических позиций, И.Г. Карманова оценила это жизненно важное для всех живых организмов состояние также как одну из форм адаптивного пассивно-охранительного поведения, для которой характерен низкий уровень взаимодействия (восприятия и реакций) с внешней средой. В своей монографии «Эволюция сна» (1977) она определила сон как охранительный восстановительный рефлекс, генетически подчиненный суточной цикличности освещенности и отражающий морфофункциональный уровень развития нервной системы [27]. Являясь последовательным эволюционистом, И.Г. Карманова поставила перед коллективом своих сотрудников задачу изучить в сравнительно физиологических исследованиях основные эволюционные закономерности становления ЦБС в подтипе позвоночных на основе не только поиска состояний, подобных медленно- и быстроволновому сну млекопитающих и человека, но и изучения других, отличных от сна, состояний типа летней и зимней спячки у разных животных, стоящих на разных ступенях эволюционной лестницы. Были поставлены задачи изучить, наряду с генезом и формированием сна в процессе эволюции позвоночных (то есть в филогенезе), процесс и механизмы становления фаз и стадий сна в ходе развития отдельного индивидуума (то есть в онтогенезе) и то, какие трансформации претерпевает сон при экспериментальных воздействиях (депривация сна, действия разного рода стрессогенных факторов и фармакологических препаратов), при наличии у животных различных форм генетически обусловленной нейропатологии, а также при некоторых психических и нейродегенеративных заболеваниях.

Здесь уместно заметить, что в 60–70-х гг. XX в. изучение проблем сна в СССР велось очень интенсивно. Наряду с работавшей под руководством И.Г. Кармановой лабораторией эволюции сна и бодрствования в ИЭФБ им. И.М. Сеченова РАН в Ленинграде в СССР в это время сформировались и вели активные исследования еще две крупных сомнологических школы: в Тбилиси в Институте физиологии им. И.С. Бериташвили АН ГССР под руководством Тенгиза Несторовича Ониани и в Москве в 1-м Московском медицинском институте под руководством Александра Моисеевича Вейна. Ученые Тбилисской школы осуществляли нейрофизиологическое изучение фундаментальных проблем и механизмов сна. В Московской школе проводили клинические исследования сна у человека, нарушения сна при различных видах заболеваний нейрогенной и не нейрогенной природы, а также влияние разного рода расстройств сна на течение патологических процессов в организме. Между всеми названными сомнологическими центрами существовали тесное сотрудничество и координация исследовательской деятельности.

3. Становление школы эволюционной сомнологии И.Г. Кармановой

Прежде всего, следует вкратце остановиться на некоторых этапах истории исследований сна у позвоночных. Впервые сравнительные данные о временной организации сна у 53 видов млекопитающих были приведены в работе Цеппелина и Рехтшаффена [97]. На основании сопоставления временных характеристик сна и бодрствования с показателями массы животных, объема их мозга, продолжительностью жизни, скоростью метаболических реакций авторы пришли к заключению, что общее время сна и продолжительность медленноволновой фазы сна (МФС) в частности, абсолютно не коррелируют с продолжительностью жизни животного, однако они тесно связаны с интенсивностью обмена веществ, массой тела и объемом мозга животного.

Подчеркивая высокую значимость обобщений, сделанных вышеуказанными авторами, Элиссон с соавт. и другие исследователи отметили важность экологических факторов среды, которые влияют на продолжительность сна и его временную организацию [72, 76, 80, 88, 89, 97]. Было найдено, что продолжительность быстроволновой (или парадоксальной) фазы сна (БФС) зависит от степени защищенности животных: у копытных эта фаза очень короткая, тогда как у хищников, у одомашненных животных, а также у млекопитающих, живущих в норах, эта фаза занимает в ЦБС значительно больше времени (см. табл. 1).

Спустя два десятилетия Кэмбелл и Тоблер в своей обзорной работе также привели данные по временным

параметрам сна уже у 166 представителей позвоночных, из них 97 были млекопитающими [63]. В работе [45], посвященной сравнительно-физиологическому анализу сна млекопитающих, были обобщены данные о временных параметрах сна у 73 видов млекопитающих, в том числе были описаны особенности сна морских млекопитающих дельфинов, у которых вследствие определенных морфофункциональных особенностей ЦНС и дыхательной системы БФС отсутствовала [45, 79]. В одной из последних обзорных

работ анализ временной организации ЦБС базировался на исследованиях 84 видов млекопитающих [77].

В опубликованной нами обзорной работе [46] были представлены данные о соматовегетативных, нейрофизиологических и количественных параметрах сна и бодрствования у различных представителей беспозвоночных, холоднокровных и теплокровных позвоночных, оценена зависимость количественных параметров ЦБС от таких базисных показателей, как основной обмен, размеры тела и мозга животного,

Табл. 1

Соотношения фаз сна и некоторых физиологических характеристик у позвоночных (по данным [46, 77])

Вид животного	Бодрствование (часы)		Сон (часы)		Б/С	Медленноволновая фаза сна (МФС)		Быстроволновая фаза сна (БФС)		МФС/БФС	Б/БФС	Масса мозга (г)	Масса тела (кг)	Соотношение масс мозга и тела (x100)		Цикл сна (мин)	Скорость основного обмена (содержание O ₂ в см ³ /г/час)	Образ жизни	Гестационный период (дни)	Прозревание
	%		%			%		%												
Опоссум	4,6	19,17	19,4	80,83	0,24	13,75	70,87	5,65	29,13	2,43	0,81	3,9	1600	0,24	20	0,52	ночн., спячка	13,2	слеп.	
Броненосец	6,04	25,17	17,96	74,83	0,35	14,41	80,18	3,56	19,82	4,71	1,08	8,4	3320	0,25	23	0,25	ночн., спячка	134,5	слеп.	
Еж	13,92	58	10,08	42	1,38	7,2	71,43	2,88	28,57	2,5	4,83	3,5	750	0,47	7	0,75	ночн., спячка	35,5	слеп.	
Кролик	15,6	64,04	8,44	35,6	1,48	7,35	87,08	1,29	12,2	7,14	1,43	11,1	3750	0,29	25	0,42	ночн.	30,8	слеп.	
Свинка	15,37	64,02	8,63	35,98	1,87	7,57	87,72	1,06	12,28	7,14	14,5	4,9	418	1,17	13	0,74	дневн.	67,2	зряч.	
Крыса	10,76	44,83	13,24	55,17	0,81	10,66	80,51	2,58	19,49	4,13	4,17	3,3	21	1,54	11	0,86	ночн.	21,8	слеп.	
Мышь	10,85	45,2	13,15	54,8	0,82	11,89	90,42	1,26	9,58	9,43	8,61	0,4	21	1,9	11	1,49	ночн.	21,2	слеп.	
Корова	20,03	83,46	3,97	16,54	5,05	3,22	81,11	0,75	18,89	4,29	15,89	460	272000	0,17	40	0,13	дневн.	280	зряч.	
Лошадь	21,12	88	2,88	22	7,33	2,09	72,56	0,79	27,44	2,65	26,73	534	260000	0,21	0,5	0,15	дневн.	337	зряч.	
Овца	20,15	83,96	3,85	16,04	5,63	3,28	85,19	0,57	14,81	5,75	35,35	100	30000	0,33	0,2	0,24	дневн.	146,3	зряч.	
Коза	18,74	78,08	5,26	21,92	3,56	4,69	89,16	0,71	10,84	6,61	26,39	115	29000	0,39		0,19	дневн.	163	зряч.	
Кошка	10,77	44,87	13,23	55,13	0,81	10,01	75,66	3,22	24,37	3,11	3,34	28,4	3260	0,87	25	0,44	дневн.	63,9	слеп.	
Лиса	18,21	75,88	5,79	24,12	3,15	3,39	58,54	2,4	41,46	1,41	7,59	48	5010	0,56	21	0,52	дневн.	52	слеп.	
Собака	15,37	64,04	8,63	35,96	1,78	7,08	82,04	1,55	17,96	4,57	9,91	70	14000	0,5	20	0,12	дневн.	62	слеп.	
Свинья	14,97	62,38	9,03	37,63	1,65	6,4	70,87	2,63	29,13	2,43	5,69	180	75000	0,24	30	0,12	дневн.	117	слеп.	
Мартышка гусар	13,15	54,79	10,85	45,21	1,21	9,99	92,01	0,86	7,99	11,37	15,29	106,6	5600	1,9	45		дневн.	167,8	зряч.	
Макака	15,23	63,46	8,77	36,54	1,74	7,97	90,88	0,98	9,12	8,13	15,54	87,3	11900	0,73	45	0,43	дневн.	163,7	зряч.	
Бабуин	14,15	55	10,8	45,7	1,22	9,18	87,72	1,62	15	5,67	8,15	192	17600	1,09	40	0,15	дневн.	175	зряч.	
Шимпанзе	13,2	55	10,8	45,7	1,22	9,18	85	1,62	15	5,67	8,15	410	36900	1,11	85	0,25	дневн.	223,8	зряч.	
Человек	16	66,67	8	33,33	2	6,1	76,25	1,9	23,75	3,21	8,42	1320	62000	2,13	90	0,22	дневн.	280	зряч.	

образ его жизни и экологические факторы. В данной статье мы хотели бы представить лишь небольшую часть этих данных о временных характеристиках сна млекопитающих, дополненную анализом зависимости продолжительности фаз сна от сроков внутриутробного развития, прозревания (как показателей развития мозга на момент рождения у незрело- и зрелорождающихся млекопитающих). Эти характеристики могут, на наш взгляд, помочь в оценке эволюционного развития ЦБС у млекопитающих (табл. 1).

Совокупный корреляционный анализ зависимости временных параметров сна и бодрствования от различных морфофункциональных показателей млекопитающих, который был осуществлен на основе данных, приведенных в табл. 1, представлен на рис. 2. Анализ показывает, что длительность МФС и БФС демонстрирует сильную корреляцию с длительностью бодрствования. Коэффициент корреляции (r) между бодрствованием и МФС равен $+0,97$, то есть

чем больше бодрствование, тем меньше доля МФС. БФС имеет высокую положительную корреляцию с бодрствованием ($r = +0,81$). Высокий коэффициент корреляции определяется также между МФС и БФС ($r = +0,66$). Оказалось, что суммарная продолжительность бодрствования, МФС и БФС в течение суток находятся в прямой корреляционной зависимости от периода гестации и степени зрелости мозга при рождении. Интересно, что абсолютная величина r для корреляции между бодрствованием, МФС и сроком внутриутробного развития и прозреванием была заметно ниже ($r = 0,51$ и $-0,51$ соответственно), чем между БФС и продолжительностью гестации и прозреванием новорожденного млекопитающего ($r = +0,70$ и $-0,64$ соответственно). Обнаружена также положительная корреляционная связь между бодрствованием, МФС и массой тела ($r = -0,55$). Корреляция между суммарной продолжительностью БФС в течение суток и массой тела животного была слабее ($r = -0,36$),

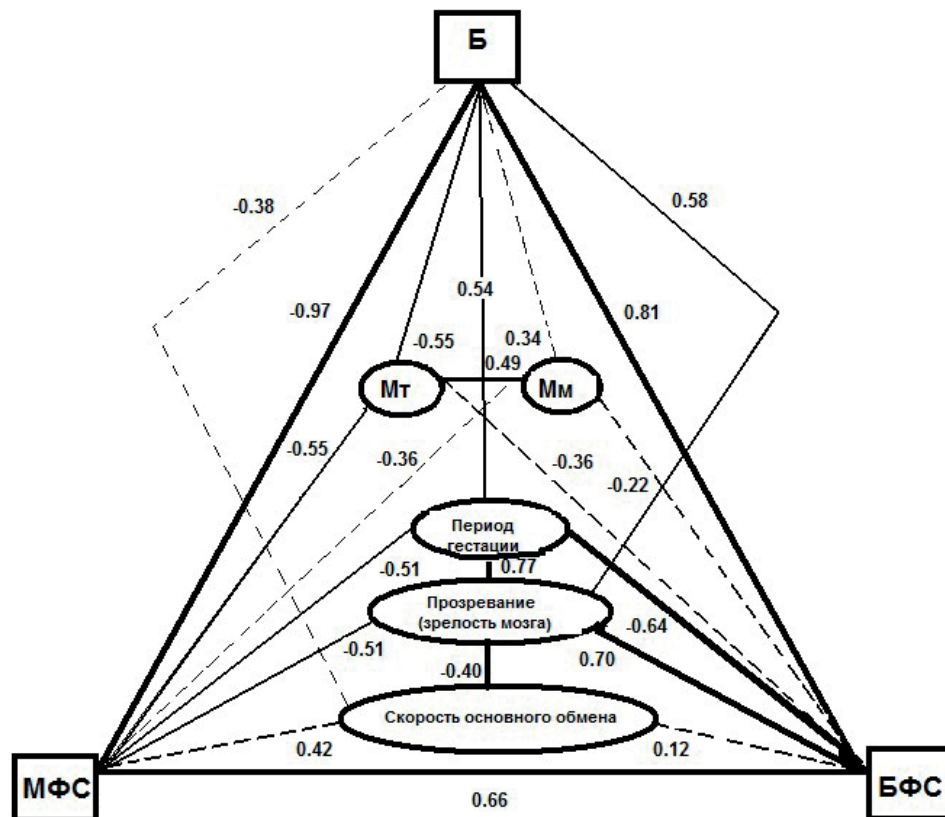


Рис. 2. Корреляции между временными параметрами бодрствования и сна, физическими и физиологическими параметрами: масса тела, масса мозга, период внутриутробного развития, зрелость при рождении, скорость основного обмена у разных представителей млекопитающих (по данным табл. 1).

Условные обозначения: толстые линии – корреляция высокая ($r > 0,6$), тонкие – корреляция умеренная ($0,60 > r > 0,45$), штриховые – корреляция слабая ($r < 0,45$).

Б – бодрствование, МФС – медленноволновая фаза сна, БФС – быстроволновая фаза сна, МТ – масса тела, ММ – масса мозга

то есть чем больше масса тела животного, тем больше продолжительность бодрствования и тем меньше продолжительность МФС и БФС.

В литературе, посвященной анализу сна у млекопитающих, подчеркивается наличие большого числа вариантов организации цикла бодрствование–сон, которые связаны с особенностями жизнедеятельности животного и теми экологическими нишами, которые они занимают в природе [45, 61, 62, 77, 96]. Естественно, что те или иные факторы внешней среды способствуют формированию разных приспособлений, типов связей в ЦНС, нервных и гуморальных воздействий на поведение животных не только во время бодрствования, но и во время сна. Ярким примером подобных приспособлений могут служить модификации сна у хищников, в ЦБС которых доминирует сон (МФС + БФС), и их жертв, в ЦБС которых доминирует бодрствование. Особенностью ЦБС дельфинов является «однополушарный» сон с отсутствием в нем БФС [45, 79]. У этих животных на фоне непрерывного плавания под водой регистрируется в ЭЭГ одного полушария медленноволновая активность, типичная для МФС, тогда как в другом полушарии наблюдается картина типичного бодрствования. Межполушарная асимметрия во время сна была описана у голубей, гусей [84–86]. Особенностью сна у птиц являются также чрезвычайно краткие по времени эпизоды БФС. У летучих мышей обнаружен дробный характер сна [86].

Обобщая имеющуюся литературу по вопросу о характеристиках состояния сна во всем подтипе позвоночных, большинство сомнологов пришли к заключению, что, несмотря на наличие у холоднокровных позвоночных поведенческих и соматовегетативных признаков сна, у этих животных отсутствует сон в проявлениях, характерных для теплокровных (с типичными паттернами ЭЭГ, присущими МФС и БФС) [67, 88, 89, 78, 85, 89, 92, 95]. В этих работах подчеркивается, что, хотя при переходе холоднокровных из состояния бодрствования к «сноподобному состоянию» у них снижается двигательная активность, замедляются сердечный ритм и дыхание, повышаются пороги реакции на внешние раздражители, существенные изменения электроэнцефалографической (ЭЭГ) картины сна отсутствуют. Последнее связано с тем, что в ЦНС холоднокровных животных еще незрелы те структуры, которые иницируют и поддерживают МФС. Именно поэтому вывод указанных авторов об отсутствии сна у холоднокровных позвоночных и оказался столь однозначным.

Здесь уместно заметить, что паттерны ЭЭГ с характерной для МФС медленноволновой, хотя и низкоамплитудной активностью впервые выявляются у рептилий [68, 78, 89, 92, 95]. Более четкие проявления уже высокоамплитудной медленноволновой активности во время сна обнаруживаются у птиц и низших

млекопитающих [27, 60, 61, 73, 85, 86]. Их появление связывают с началом прогрессивного развития в головном мозге животных гиппокампа, таламических ядер и коры и, как следствие, с формированием таламо-кортикальной системы регуляции сна [27, 68, 72, 73, 84–86, 91, 97]. Достаточно длительная суммарная продолжительность МФС (до 12 часов в сутки) была обнаружена у ехидны – примитивного яйцекладущего млекопитающего, имеющего, с одной стороны, признаки рептилий (постоянно низкая температура тела, достигающая +27–32 °С, сходный с рептилиями тип строения мозга), а с другой стороны – такой признак млекопитающих, как кормление детенышей молоком [62, 88]. Однако БФС у этого животного авторами не была обнаружена. Вместе с тем, у утконоса, который также является яйцекладущим млекопитающим, в период сна признаки как МФС, так и БФС четко проявляются [89]. В 1998 г. при изучении сна ехидны было установлено, что нейроны ретикулярной формации среднего мозга (*n. reticularis pontis*) ехидны реагируют на изменения функционального состояния животного так же, как это происходит во время сна у плацентарных млекопитающих [80, 88]. В состоянии, соответствующем МФС, имело место резкое уменьшение числа спонтанных разрядов стволовых нейронов, тогда как в состоянии, которое по вегетативным критериям соответствовало БФС, наоборот, отмечалось увеличение частоты и вариабельности спонтанных разрядов ретикулярных нейронов ствола. В этом функциональном состоянии авторы отмечали также фазические сокращения скелетных мышц в виде тремора мелких мышечных групп (шейных и глазодвигательных мышц), а иногда и конечностей. В этих эпизодах активность стволовых нейронов изменялась синхронно с глазодвигательной активностью и сердечной аритмией. Однако, в связи с тем, что перечисленные признаки вегетативной и стволовой «активации» возникали на фоне увеличения мышечного тонуса и движений, авторы сочли повышенную активность ретикулярных нейронов мозга артефактом и вынесли окончательный вердикт о том, что у ехидны БФС отсутствует. Значительно позже у ехидны на фоне повышения температуры окружающей среды, кроме признаков МФС, были обнаружены также четкие признаки БФС в виде десинхронизированной электрокортикограммы [81]. При этом, чем выше была температура окружающей среды, тем длительнее оказывались эпизоды десинхронизированного быстроволнового сна. Таким образом, сегодня уже очевидно, что в ЦБС ехидны истинные МФС и БФС присутствуют с оговоркой на температуру окружающей среды.

Начиная сравнительно-физиологическое изучение ЦБС у холоднокровных и теплокровных позвоночных, И.Г. Карманова сформулировала свой основной

принципиальный подход к такого рода исследованиям. Она указала, что при изучении сна у животных, стоящих на разных уровнях эволюционного развития, необходимо применять единые методические приемы, единые подходы, которые должны быть универсальными, чтобы обеспечить сопоставимость и сравнимость получаемых данных. Дело в том, что ранее все предыдущие исследования, посвященные изучению сна у рыб, амфибий, рептилий и млекопитающих, велись с использованием совершенно разных методических подходов [27]. В возглавляемой И.Г. Кармановой лаборатории в качестве единых рассматривали и использовали: 1) поведенческие критерии: наличие или отсутствие двигательной активности, характерная поза; 2) оценку характера тонуса скелетных мышц, мышц, поднимающих верхнее веко, положения зрачка в глазной орбите; 3) вегетативные критерии: учащенный или замедленный сердечный и дыхательный ритм, суточный анализ сердечного ритма; 4) тип дыхания; 5) характер движения глазных яблок; 6) спектральный анализ волновых составляющих ЭЭГ, 7) анализ временной динамики исследуемых состояний животного в разное время суток. К этому можно добавить методики разрушений и поврежденных эволюционно молодых систем регуляции сна, при применении которых происходит высвобождение активности эволюционно древних регуляторных механизмов и проявляются признаки сна или «покоя» холоднокровных. Еще одним из стандартных методов был метод лишения (депривации) сна, который широко применялся в исследованиях сна у млекопитающих, но практически не использовался в работе с холоднокровными. Сравнительные данные по депривации будут представлены ниже.

Большой заслугой И.Г. Кармановой было то, что к своим эволюционным обобщениям, своей теории о формировании сна в подтипе позвоночных она подошла комплексно. Было проведено сравнительно-физиологическое изучение и анализ всех форм обездвиженности как форм пассивно-оборонительного поведения, которые проявляются и входят в структуру ЦБС холоднокровных (рыбы, амфибии, рептилии) и теплокровных (птицы и млекопитающие) позвоночных [26–30, 34, 40]. На основании сравнения и анализа полученных данных И.Г. Карманова сформулировала основополагающую концепцию об эволюционном развитии сна в подтипе позвоночных. При этом, являясь последовательным эволюционистом, она подтверждала свою гипотезу об эволюции сна данными онтогенетических исследований сна у зрелорождающихся и незрелорождающихся млекопитающих, исследованиями сна у животных различных генетических линий, а также после экспериментальных воздействий на работу мозга [3, 4, 8–12]. Также широко использовался клинический материал по

анализу нарушений ЦБС у больных при некоторых неврологических расстройствах и психических заболеваниях [27, 34, 37, 48, 49].

При изучении естественного поведения рыб (карликовый сомик, кефаль, горбыль, морской налим, скорпена, скат хвостокол, акула катран) и амфибий (травяная и озерная лягушки, жаба) И.Г. Карманова и сотрудники ее лаборатории установили, что в поведении этих животных в течение суток четко выделяются, кроме активного и спокойного бодрствования, три формы сноподобного покоя, при которых неподвижность животных, в отличие от покоя в состоянии бодрствования, сочеталась с ареактивностью, то есть с отсутствием реакции на внешние раздражители. Эти естественно возникающие формы обездвиженности, которые являлись естественными формами пассивно-охранительного поведения, были названы следующим образом: состояние сноподобного покоя П-1, или обездвиженность типа каталепсии; сноподобный покой П-2, или обездвиженность типа кататонии; сноподобный покой П-3, или обездвиженность типа катаплексии [7, 26–30, 34, 40]. Все эти формы отличались от покоя (неподвижности) в состоянии бодрствования и друг от друга по характеру позы, состоянию глазной щели и глазных мышц, состоянию тонуса скелетной мускулатуры, сердечному и дыхательному ритму, нейрофизиологическим характеристикам и, самое важное, по повышенному порогу поведенческого пробуждения. Одним из ведущих признаков, благодаря которому они получили свои названия (каталепсия, кататония, катаплексия), был характер тонуса скелетных мышц. При каталепсии это пластический тонус мышц, при кататонии – ригидный «доскоподобный» тонус, при катаплексии – сниженный мышечный тонус, особенно у мышц, связанных с поддержанием позы, в частности, шейных. Эти формы обездвиженности были объединены И.Г. Кармановой в понятие «первичного сна» или «протосна». Причиной такого объединения было четкое отличие этих состояний от бодрствования по признаку ареактивности. Существенные расхождения состояний сноподобного покоя с состоянием бодрствования были обнаружены не только по соматовегетативным и нейрофизиологическим показателям, но и по нейрохимическим [28, 30, 34, 36] (рис. 3). Так, было обнаружено, что в состоянии обездвиженности типа каталепсии П-1 концентрация и абсолютное содержание РНК и белков в нейросекреторных клетках преоптических ядер гипоталамуса отличаются от таковых в состоянии бодрствования, хотя эти отличия еще и недостаточно достоверны. В состоянии П-2 эти показатели уже значимо и достоверно отличались от таковых при бодрствовании, а в состоянии катаплексии (П-3) они возросли более чем в 2 раза. При этом только на фоне П-3 отмечалось накопление РНК и белка в клет-

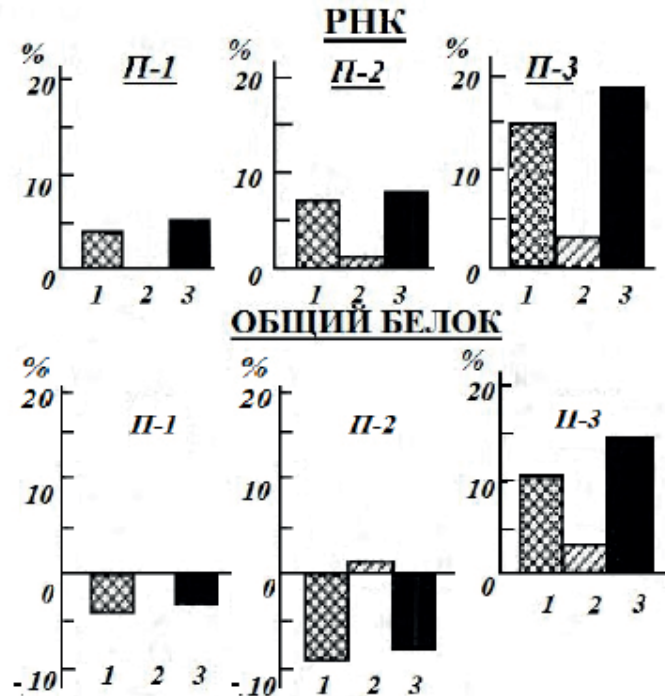


Рис. 3. Относительное изменение величин концентрации, абсолютного содержания РНК, белка, а также объема нейросекреторных клеток преоптического ядра лягушек в формах покоя первичного сна (протосна: катаlepsия, кататония, катаплексия) по сравнению с бодрствованием (нулевая линия оси X) (по данным [34]).
1 – концентрация; 2 – объем клеток; 3 – абсолютное содержание РНК и белка

как гипоталамуса по сравнению с бодрствующими животными, так же как это имеет место во время сна у млекопитающих.

4. Понятие гомологии и его интерпретация И.Г. Кармановой

Термин гомология происходит от греческого ὁμοιος «подобный, похожий» + λόγος «слово, закон». Впервые понятие гомологии в биологическую науку ввел Оуэн в 1847 г. [82]. Он предложил различать два понятия: гомологию и аналогию. Оуэн считал гомологией сходный план строения органа, который выполняет одну и ту же функцию (например, рука человека и крыло птицы). В последующем интерпретация понятия гомологии была несколько изменена. Гомологичными стали считать органы, которые имеют общего предшественника. При этом архетип, который Оуэн рассматривал как реальное воплощение общего плана строения скелетов конкретных позвоночных, стал рассматриваться как гипотетическое строение общего предка группы организмов, для которой он реконструирован. И.Г. Карманова впервые поставила вопрос о гомологии целого функционального состояния, каким является сон, и она искала гомологию этой функции и в ЦБС холоднокровных животных. Следует заметить, что в отличие от гомологии сравнительно морфологической и палеонтологической,

обнаружить функциональную гомологию чрезвычайно трудно, тем более трудно обнаружить изменение функций в эволюции, поскольку здесь, как правило, отсутствует фактический палеонтологический материал о развитии функции (в нашем случае о функции сна). Базироваться пришлось, прежде всего, на поисках сходства и тождества функциональных признаков сна у ныне живущих организмов, место которых в восходящем ряду мира животных уже определено. При этом чем большее число животных исследовано, чем больше выявлено сходных друг с другом тех или иных признаков (показателей) сна современных животных, тем больше вероятность обнаружить проявление гомологии сна и сноподобных состояний. И если гомологичными в биологии называют сопоставимые части сравниваемых биологических объектов, то гомологичными в физиологии можно назвать признаки той или иной функции, сопоставимые по своему функциональному значению.

5. Гомологом каких состояний является состояние обездвиженности типа катаlepsии?

Катаlepsия является состоянием обездвиженности, застывания, при котором наблюдается фиксация позы тела с невозможностью пошевелиться. При этом то-

нус мышц характеризуется «восковой гибкостью», позволяющей придавать объекту любую произвольную позу, которую он сохраняет. Чувствительность к теплу, боли и другим внешним и внутренним стимулам практически отсутствует. В медицине это состояние классифицируется как кататонический ступор с восковой гибкостью, который может проявляться спонтанно при ряде психических болезней. Подобное состояние наблюдал И.П. Павлов у собак и людей при гипнозе, а также при переходе ко сну [51, 52] и рассматривал его в качестве переходной гипнотической фазы сна. И.Г. Карманова с сотрудниками в ходе исследований установила, что сходное с переходными гипнотическими фазами сна состояние обездвиженности типа каталепсии (П-1) возникает естественно и спонтанно в дневное время практически у всех изученных холоднокровных животных и птиц [26–30, 52]. Эта естественная форма охранительно-пассивного поведения была выявлена также в ЦБС у некоторых взрослых млекопитающих (свинка, кролик), а также в ЦБС этих и других млекопитающих на определенных временных отрезках их постнатального онтогенеза [3, 4, 7, 26, 34, 52, 53]. Вместе с тем, место и роль состояния обездвиженности типа каталепсии в структуре ЦБС холоднокровных и теплокровных долгое время оставались неясными и спорными.

По данным И.Г. Кармановой, эта форма обездвиженности уменьшается по своей суммарной продолжительности в восходящем ряду позвоночных [26–30, 34]. У рыб и амфибий она наблюдалась только в дневное время и занимала от 30 до 60% всего времени суток. В ЦБС рептилий (черепаха болотная, степная, варан, желтопузик) она также регистрировалась только днем, но была представлена уже в меньшей степени – 30–40%. У птиц (куры и совы) и у некоторых млекопитающих (морская свинка, кролик) ее доля в ЦБС составляла только 5%. В ЦБС более высокоорганизованных млекопитающих и у человека в норме это состояние практически отсутствует. Однако при гипнозе, а также при некоторых психических заболеваниях (шизофрения, истерия и др.) у людей также можно наблюдать состояние каталепсии [22, 26, 27, 34, 40]. В естественном поведении животных состояние обездвиженности типа каталепсии проявляется у некоторых амфибий, рептилий (свиноногая змея, уж) и млекопитающих (опоссум) при нападении хищников в виде такой формы пассивно-оборонительного поведения, как танатоз или «мнимая смерть». Состояние каталепсии может возникать у млекопитающих в условиях патологического повреждения или раздражения некоторых отделов головного мозга, например, у крыс с генетической предрасположенностью к каталепсии-кататонии на фоне раздражения переднего отдела гипоталамуса, разрушения заднего отдела гипоталамуса или круглых ядер таламуса [2, 3, 27–30, 34, 40, 41].

Основным нейрофизиологическим критерием состояния обездвиженности типа каталепсии практически у всех представителей подтипа позвоночных является чередование в ЭЭГ медленно- и быстроволновой активности. При этом в спектрах мощности ЭЭГ отмечаются два пика: в областях волн дельта- и альфа-диапазонов (рис. 4).

В наших исследованиях формирования ЦБС у зрелорождающегося млекопитающего (морская свинка) эта форма обездвиженности выявлялась уже в первые дни после рождения [3–5, 7]. При этом продолжительность каталепсии в первые дни жизни составляла $20,6 \pm 3,2\%$ от всего времени ЦБС; в дни 14–30 жизни ее представленность сокращалась до $11,8 \pm 2,5\%$. Каталепсия сохраняется в структуре ЦБС на протяжении всей взрослой жизни свинки. У незрелорождающегося млекопитающего (крыса) состояние обездвиженности типа каталепсии проявлялось позже, начиная с дней 17–20 жизни, и полностью исчезало из ЦБС к возрасту 1,5–2 месяца [3–5, 7]. При этом следует заметить, что поведенческие признаки каталепсии обнаруживались у крысят и в более ранние сроки онтогенеза. Так, в ответ на щипок в области холки 3–5-дневный крысенок обычно замирал, тонус скелетных мышц становился пластичным, и только позже животное расслаблялось. «Щипковая каталепсия», по-видимому, генетически закреплена в ЦБС большинства новорожденных млекопитающих. Она описана у котят, собак, волчат, львят и др. и связана с перетаскиванием новорожденных детенышей матерью из одного места в другое, более безопасное. В возрасте 17–20 дней у крысят признаки обездвиженности типа каталепсии проявляются спонтанно в виде периодических кратковременных застываний животного в той или иной позе по типу «прилипания к полу», замираний с приподнятой передней конечностью, стереотипными движениями в виде горизонтальных покачиваний головы и верхней половины туловища, «абсансов», беспокойного пустого жевания, а также застываний в висячем положении на верхних перекладинах клетки [3–5, 7]. Особенно много подобных спонтанных проявлений каталепсии мы фиксировали перед погружением животного в состояние сна. В 30-дневном возрасте каталепсия уже могла проявляться и на фоне бодрствования в ответ на предъявление внезапных раздражителей (звук, свет, прикосновение) [3, 7]. Во всех вышеперечисленных эпизодах каталепсии в электрограммах корковых и гиппокампаальных отведений регистрировались чередующиеся медленные тета- и быстрые альфа- и бета-ритмы (рис. 4А). Заметим, что в этом возрасте естественно возникающая каталептическая стадия у крыс составляла 8–10% всего времени ЦБС. В возрасте 1,5–2 месяцев спонтанные проявления каталептической стадии вовсе исчезали из ЦБС крыс. И только

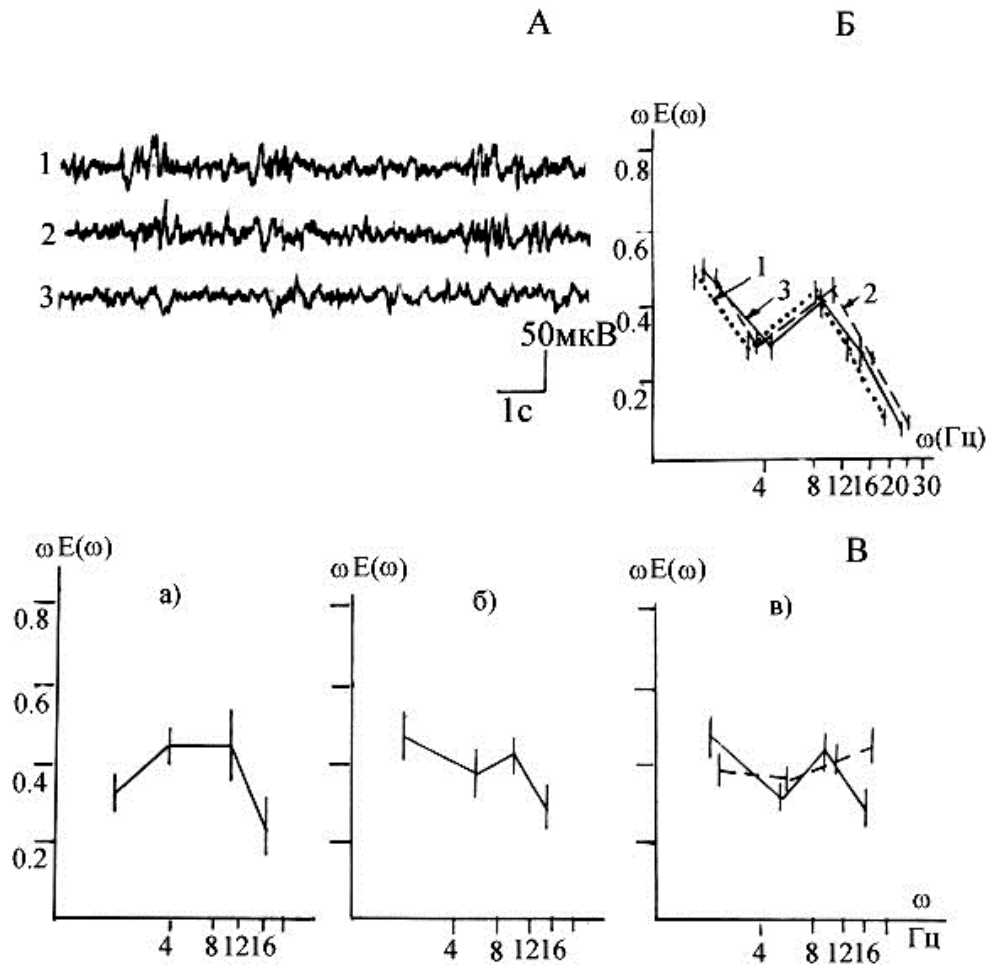


Рис. 4. Паттерн ЭЭГ (А) и его спектральные характеристики (Б) у крысы 30-дневного возраста и спектральные характеристики ЭЭГ переднего мозга лягушки, желтопузика и черепахи (В) в состоянии обездвиженности типа катаlepsии (по [7]).

Условные обозначения:

А и Б: 1 – ЭЭГ гиппокампа; 2 – ЭЭГ соматосенсорной коры; 3 – ЭЭГ зрительной коры. По оси абсцисс – частота в логарифмическом масштабе в Гц; по оси ординат – произведение нормированной мощности ЭЭГ сигнала на частоту.
 В: а) травяная лягушка – примордиальный гиппокамп; б) ящерица желтопузик – примордиальный гиппокамп; в) степная черепаха: сплошная линия – гиппокампальная кора, штриховая – общая кора

у 2% взрослых крыс состояние катаlepsии сохранялось в ЦБС в протяжении всей их жизни.

Эпизоды катаlepsии у молодых 30-дневных крысят возрастали по частоте и длительности на фоне процедуры лишения (депривации) сна [5, 60]. При этом длительность отдельных эпизодов катаlepsии могла возрасти с 10–20 с в норме до 2–4 мин. Анализ морфофункционального состояния нейросекреторных ядер гипоталамуса после 6-часовой депривации сна как у месячных, так и у взрослых крыс выявил признаки, характерные для стресс-реакций [47]. Эти признаки проявлялись в виде активного выведения нейросекрета из перикарионов нейросекреторных клеток. При этом количество нейросекреторного материала в области переднего нейрогипофиза – в срединном возвышении – увеличивалось. Мы предположили, что возникновение катаlepsии в ЦБС у крысы в ранние сроки

постнатального онтогенеза является проявлением рекапитуляции в онтогенезе к одной из форм протосна – состоянию обездвиженности типа катаlepsии – и связали его с периодом созревания медиаторных систем головного мозга, в частности, с формированием дофаминергической системы головного мозга [62].

В настоящее время уже показано, что формирование различных нейротрансмиттерных систем начинается на ранних сроках эмбриогенеза (со второй недели беременности) и идет параллельно с начальными этапами морфогенеза ЦНС [55, 94]. Показано, что созревание катехоламинергической системы в онтогенезе опережает созревание холин- и серотонинергических систем. Эффективность катехоламинергической иннервации корковых нейронов на первой неделе жизни уже достаточно высокая, она ускоряется на 2-й и 3-й неделях и достигает взрослого уровня

к двухмесячному возрасту. Именно эта система играет значительную роль в формировании и дифференциации коры головного мозга, способствует дифференцировке нейробластов, формирует дендритное древо развивающихся нейронов, синапсы, организует структурную и функциональную консолидацию нервных элементов системы. Такие же закономерности наблюдаются и в динамике развития дофаминергической системы, одной из самых древних нейромедиаторных систем. Значительно позже формируются тормозные нейромедиаторные системы (например, ГАМК-ергическая) [55].

Таким образом, универсальность проявлений состояния обездвиженности типа каталепсии у большинства представителей позвоночных, его место в ЦБС, возникновение этого состояния на фоне различных, в том числе сильных раздражителей (свет, звук, прикосновение), наличие одних и тех же гипоталамических механизмов его регуляции позволяют предположить, что функциональное значение этой формы обездвиженности состоит не только в реакции животных на свет [7, 26, 40, 60], но и в обеспечении других неспецифических реакций позвоночных, которые возникают в ответ на те или иные стрессорные раздражители. Другими словами, каталепсию можно считать не только функциональным гомологом животного гипноза [26–28], но и важнейшим элементом стресс-реакции [7, 54].

Стрессорные реакции присущи всему животному миру и отражают единство принципов эволюции. Так, у всех одноклеточных все реакции на различные раздражители являются стрессорными. У многоклеточных без нервной системы реакция на воздействия внешней среды характеризуется проявлением отдельных компонентов специфических гормональных ответов. У животных с диффузной нервной системой чрезвычайные воздействия вызывают общую реакцию всего организма, но проявляются уже определенные типы специфических реакций. У животных с дифференцированным строением нервной системы, но еще недостаточно развитым эндокринным аппаратом специфические и неспецифические компоненты стресса представлены практически в равных соотношениях. У позвоночных с дифференцированным строением нервной системы и достаточно развитым эндокринным аппаратом в общей реакции организма преобладают специфические гормональные реакции, тогда как неспецифические компоненты стресса проявляются только в начале действия стрессора.

Как известно, у холоднокровных позвоночных (рыбы, амфибии, рептилии) также существует гормональная реакция на стресс, и она играет существенную роль в адаптации этих животных к появлению различных стрессогенных раздражителей. Тем не менее, она отличается от таковой у млекопитающих, то

есть она еще не достигла дефинитивного уровня этих реакций, типичных для млекопитающих [54]. На этом уровне филогенетического развития головного мозга незрелыми являются также структуры конечного мозга [24, 25, 34, 72, 86]. Поэтому взаимодействие незрелой ЦНС со свойственным для холоднокровных гормональным каскадом стресс-реакции можно считать достаточным для этого уровня развития, но «незрелым» и неустойчивым с точки зрения млекопитающих. Имея это в виду, логично предположить, что стресс-реакции у холоднокровных могут проявляться по эволюционно более древнему гипнотическому типу, в виде обездвиженности типа каталепсии [6, 7]. У теплокровных в обеспечении стресс-реакции ведущую роль начинают играть развитые гормональные системы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В связи с этим поведенческие проявления и ЭЭГ-проявления состояния обездвиженности типа каталепсии у этих животных становятся более кратковременными, и они обнаруживаются только в начальной фазе развития стресса, а именно – в «фазе наступления».

6. Гомологом каких состояний можно считать состояние обездвиженности типа кататонии?

Форма протосна, проявляющаяся в виде обездвиженности типа кататонии (П-2), является важной составной частью протосна. Она, как правило, возникает в сумеречное и ночное время и характеризуется полной обездвиженностью животного, которая сопровождается повышенным, кататоническим, тонусом скелетной мускулатуры и повышением порогов реакции на внешние раздражители [1, 2, 27–30, 34, 40]. Для этого функционального состояния характерны также ригидность и умеренное угнетение большинства вегетативных показателей: замедление частоты сердечных сокращений, их устойчивый ритм, снижение синтеза белков и РНК в мозговых структурах. У амфибий эти признаки становятся особенно выраженными осенью перед вхождением животных в состояние холодового гипобיוза [1, 2, 31, 36]. У зимоспящих млекопитающих (арктический суслик, еж европейский) поведенческие, соматовегетативные и нейрофизиологические признаки кататонии проявляются в периоды погружения гетеротермного животного в зимнюю спячку, при снижении температуры мозга до +26–28 °С [29–30, 32–34, 38]. Кроме того, сезонный анализ вегетативных и ЭЭГ показателей цикла бодрствование-протосон лягушки позволил увидеть не только сезонную динамику количественной представленности состояния П-2 [1], но и обнаружить определенную динамику изменений спектральных характеристик ЭЭГ примордиального гиппокампа в виде постепенной перестройки и приближения их к показателям спектров ЭЭГ в со-

стоянии холодового гипобиоза [1, 31, 34]. Электрографические паттерны, типичные для П-2, обнаруживались в спектрах ЭЭГ гиппокампальных отведений у зимоспящих млекопитающих перед погружением их в зимнюю спячку [32–34, 58]. Введение лягушкам экстрактов тканей зимоспящих сусликов, находящихся в состоянии зимней спячки, вызывало у амфибий длительное и глубокое состояние торпидности, сходное с П-2, и, наоборот, введение мышам экстрактов тканей лягушки, находящейся в состоянии холодового гипобиоза, сопровождалось снижением температуры тела мышей. Все это позволило предположить, что именно в состоянии П-2 заложены механизмы поддержания у млекопитающих того минимального уровня жизнедеятельности, который позволяет зимоспящим животным пережить тяжелые условия сезонной бескормицы и низких температур.

У людей кататония проявляется под гипнозом и при ряде психических болезней (например, шизофрении) в форме кататонического ступора с оцепенением [21].

7. Какая из форм проявления протосна является истинным гомологом медленноволнового сна?

Зарубежные и отечественные сомнологи часто задают вопрос, какую из форм проявлений покоя в животном мире, в нашем случае первичного сна, можно считать гомологом МФС? Для того чтобы ответить на этот вопрос, следует сопоставить множество признаков форм покоя и четко представлять морфофункциональное развитие систем регуляции этой фазы сна. Основной системой, обеспечивающей ЭЭГ проявления МФС, является кортико-таламическая система интеграции [45, 46, 68, 72, 73, 83, 85, 90, 91]. Хорошо известно, что неокортикальная формация конечного мозга окончательно формируется у птиц и млекопитающих. В формировании коры млекопитающих, так же как и в организации у них МФС, решающую роль играет прогрессивное развитие таламуса [15, 24, 25, 29, 30, 40, 90, 91]. У рептилий таламус представлен ядрами дорсального таламуса, в частности, круглым ядром. По данным Белеховой [15], это ядро таламуса является важнейшим реле для проведения зрительной импульсации от тектума к стриатуму. В процессе эволюции от рептилий к млекопитающим корковые и стриатарные структуры претерпевают существенные преобразования [24, 25]. Известно, что у рептилий хорошо развиты гиппокамп и в меньшей степени неокортекс. Между таламусом и структурами переднего мозга появляются более специализированные нервные пути, вследствие чего формируется таламокортикальная система интеграции, которая в ходе дальнейшей эволюции становится основной центральной системой регуляции ЦБС у теплокровных позвоночных.

У рыб и у амфибий таламус представлен только скоплением диффузной клеточной массы нейропилейных ядер, которые располагают вокруг третьего желудочка. Поэтому таламо-кортикальная система интеграции ЦБС у рыб и амфибий отсутствует. Основной структурой, регулирующей у них цикл бодрствования-протосон, является гипоталамус [1, 2, 26–30, 34, 46]. Таким образом, регуляция ЦБС у рыб и амфибий осуществляется как гомеостатически, так и за счет активного взаимодействия гипоталамических и перенезговых образований.

У рептилий отдельные формации конечного мозга еще недостаточно развиты и представлены в виде зон *primordium hippocampi*, *primordium parii dorsalis* и *primordium piriforme*, границы которых трудно четко определить [24, 25]. На этом уровне развития мозга холоднокровных устанавливаются связи между ядерными образованиями гипоталамуса и таламуса, с одной стороны, и формациями коры и базальными ганглиями конечного мозга – с другой. Впервые формируется диэнцефально-стриатарный уровень интеграции функций. Однако он не способствует резкому подъему функциональных возможностей коры мозга животных, поскольку диэнцефально-стриатарный уровень интеграции функций еще крайне незрел. На этом уровне развития ЦНС формируются два типа равнозначных внутрицентральных связей: филогенетически более древний ретино-текто-гипоталамо-таланцефальный и эволюционно более молодой ретино-таламо-телэнцефальный [15, 24, 25].

На уровне филогенетического развития головного мозга рыб и амфибий только снаподобный покой П-3 (обездвиженность типа катаплексии) можно, по мнению И.Г. Кармановой, рассматривать как эволюционный предшественник промежуточной формы сна рептилий и МФС птиц и млекопитающих [26–31, 34, 40, 50]. Основанием для такого предположения послужило сходство большинства показателей П-3 лягушек с показателями промежуточного сна рептилий и МФС млекопитающих, а именно: характерная расслабленная поза животного, закрытые глаза, замедление сердечного ритма и ритма дыхания, повышение порогов реакции на внешние раздражения (табл. 2). Исключение в этом перечне признаков составляли только амплитудно-частотные характеристики ЭЭГ переднего мозга. У лягушек и жаб в состоянии П-3 амплитуда ЭЭГ резко снижена и составляет около 30–40 мкВ [1, 2, 18]. Однако, как показал анализ распределения волновых составляющих ЭЭГ по спектру частот, у амфибий в состоянии П-3 первичного сна обнаруживается доминирование медленных волн в диапазоне дельта-колебаний (26–30, 34, 40). У черепах в состоянии промежуточного сна представленность такого рода медленных дельта-подобных волн на ЭЭГ заметно возрастает, а их амплитуда достигает уровня 60–

80 мкВ. При этом мощность медленноволновой активности в дельта-диапазоне у рептилий увеличивалась по сравнению с амфибиями почти вдвое. Как хорошо известно, у теплокровных (птицы, млекопитающие) во время МФС на ЭЭГ доминируют дельта-волны с амплитудой 120–150 мкВ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в процессе развития мозга позвоночных от амфибий к млекопитающим в спектральных характеристиках ЭЭГ на фоне снаподобных состояний имеет место существенное увеличение амплитуды и мощности дельта-волн [7].

Сравнительные нейрохимические исследования содержания белков и РНК в ЦНС у представителей амфибий, рептилий и млекопитающих обнаружили, что только в состояниях П-3 рыб и амфибий, промежуточном сне черепах и ящериц, МФС птиц и млекопитающих имеет место усиление репаративных анаболических процессов в структурах головного мозга [26–30, 34, 40].

Еще одним важным фактом для обоснования функциональной гомологии состояния П-3 промежуточному сну рептилий и медленноволновому сну млекопитающих являются эффекты, возникающие на фоне тотального лишения (депривации) сна у этих животных [5]. Оказалось, что после 6-часовой депривации

всех форм покоя первичного сна у амфибий отдача сна проявлялась в виде доминирования в ЦБС этих животных состояния П-3. У представителя рептилий (черепаха) 2-суточная депривация промежуточного сна вызывала реакцию отдачи сна в виде увеличения в ЦБС продолжительности промежуточного сна и увеличения в спектрах ЭЭГ мощности волн дельта-диапазона. У млекопитающих депривация сна вызывала реакцию отдачи, которая проявлялась увеличением представленности как МФС, так и БФС, и повышением мощности медленноволновой активности в начальных эпизодах МФС.

Таким образом, все экспериментальные данные однозначно свидетельствуют в пользу предположения И.Г. Кармановой о том, что только состояние бездвиженности типа П-3 – катаплексии первичного сна рыб и амфибий (рис. 4) – и промежуточная форма сна рептилий являются гомологами МФС теплокровных [26–28, 41, 54, 55].

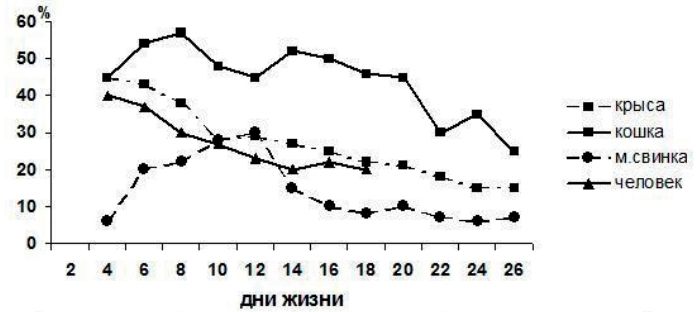
8. Существуют ли в ЦБС холоднокровных состояния, гомологичные БФС?

Так же как и во время сна теплокровных, во время первичного сна холоднокровных существует насущ-

Табл. 2

Филогенетические и онтогенетические данные об этапах развития ЦБС

Этапы развития ЦБС в подтипе позвоночных	Фазы развития ЦБС в постнатальном онтогенезе млекопитающих			
	Незрело рождающиеся		Зрело рождающиеся	
	МФС	АФС	МФС	АФС
1 этап: первичный сон (протосон) позвоночных (рыбы, амфибии)	Недифференцированный сон 1–5 сутки	ДПА 1–8 сутки	–	–
2 этап: промежуточная форма сна (рептилии)	СС, первые нейрофизиологические признаки МФС 6 сутки	ДПА, первые нейрофизиологические признаки АФС 8–14 сутки	Недифференцированный сон (МФС + ПКС) 1–3 сутки	АФС 1–3 сутки
3 этап: МФС + АФС (птицы, млекопитающие)	МФС 14 сутки	АФС 18–21 сутки	МФС и ПКС после 4 суток	АФС после 4 суток



Признаки БФС	Амфибии	Рептилии	Млекопитающие
Вегетативные компоненты	+	+	+
Мышечный тонус	+	+	±
Быстрые движения глаз	-	±	±
Температурные сдвиги	Не изучены	Не изучены	+
Десинхронизация ЭЭГ	-	±	+
Гиппокампальный тета-ритм	-	-	-

Признаки БФС	Дни жизни			
	2-4-й	5-7-й	8-12-й	13-17-й
Вегетативные компоненты	+	+	+	+
Мышечный тонус	+	+	±	-
Температурные сдвиги	-	±	+	+
Быстрые движения глаз	±	±	+	+
Десинхронизация ЭЭГ	-	-	±	+
Гиппокампальный тета ритм	-	-	±	+

Рис. 5. Временные характеристики ДПА у холоднокровных и быстроволновой фазы сна в филогенезе позвоночных и в раннем постнатальном онтогенезе млекопитающих (верхние графики), в таблицах – признаки и сроки формирования основных признаков этой фазы сна (нижние графики) в филогенезе и онтогенезе (по [12])

ная необходимость проявления активаций. Положительный ответ на вопрос о том, представлено ли в ЦБС холоднокровных состояние, гомологичное БФС, был дан в конце 1970-х гг. [12, 30]. Фило- и онтогенетические аспекты гомологии БФС и активаций, возникающих на фоне сна холоднокровных, были подробно рассмотрены в совместной работе И.Г. Кармановой и Е.А. Аристакесян и [12]. На рис. 5 демонстрируются количественная представленность паттернов активации и БФС, особенности проявления признаков активации в филогенезе позвоночных.

Известно, что основными признаками БФС (синонимы: «активированная», парадоксальная фаза сна) млекопитающих являются появляющиеся на фоне сна вегетативные возмущения, падение тонуса скелетных мышц, появление быстрых движений глаз, десинхронизация электрокортикограммы, гиппокампальный тета-ритм и температурные изменения в виде повышения температуры головного мозга наряду с понижением температуры тела и шейных мышц. У рептилий во время активаций на фоне промежуточного сна все компоненты вегетативной активности присутствуют, так же как и быстрые движения глаз. Мышечный тонус, регистрируемый в области шейных мышц

на фоне активаций, у рептилий не падает, а, наоборот, повышается. Что касается типичной для БФС десинхронизации электрокортикограммы и тета-ритма гиппокампа, то эти признаки у рептилий практически не проявляются. В периоды активаций на фоне промежуточного сна у этих животных можно отметить наличие повышенной амплитуды ЭЭГ, в спектрах которой можно увидеть умеренное повышение мощности волн бета-диапазона. На фоне протосна амфибий мы также наблюдали феномены активации в виде учащенного ритма сердечных сокращений и дыхания. Иногда эти изменения сопровождались высокой фазической двигательной активностью, повышениями амплитуды ЭМГ. По мере углубления «протосна» в электрограммах примордиального гиппокампа этих животных регистрировались одиночные спайкоподобные потенциалы. Иногда они проявлялись в виде гиперсинхронизаций. Как правило, сразу после появления перечисленных признаков активации амплитуда ЭЭГ сна повышалась.

У амфибий вышеперечисленные признаки активаций чаще всего возникают спонтанно и разрозненно, они разбросаны по всему течению «сна» холоднокровного. У лягушек только 7–9% активаций возникали

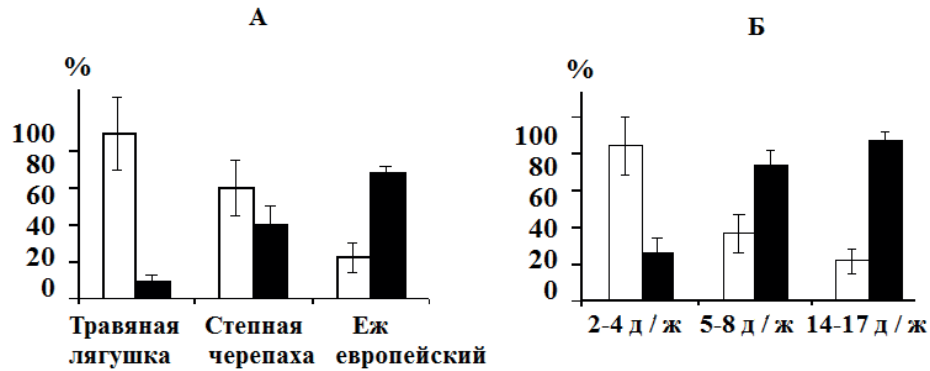


Рис. 6. Процентная представленность организованных (темные столбики) и неорганизованных (светлые столбики) в единую фазу признаков активации в филогенезе и в онтогенезе: слева – эти же параметры у различных позвоночных; справа – в онтогенезе крыс (по [12])

одновременно. Как правило, после одновременного проявления всех признаков активации функциональное состояние амфибий изменялось: животные переходили из более глубокого состояния (например, П-3) в более поверхностное (П-2) или даже в бодрствование. У рептилий (степная черепаха, ящерица желтопузик) признаки активации оказались более организованными во времени. Уже в 40–60% случаев они возникали одновременно. Согласованные во времени активации были названы «древним паттерном активации» (ДПА). Такое согласованное возникновение разных проявлений активации у рептилий может свидетельствовать о том, что у этих животных начинает формироваться активированная фаза сна (будущая БФС). У млекопитающих (крыса, еж европейский) признаки БФС еще более организованы во времени и проявляются одновременно в $77 \pm 12,4\%$ эпизодов (рис. 6, левая сторона). Качественный и количественный анализ феномена активаций мы сравнивали с паттернами формирования активного сна в постнатальном онтогенезе млекопитающих и обнаружили совпадение в характере становления БФС (рис. 6, правая сторона). В этих исследованиях был обнаружен практически одинаковый тип проявления признаков активации и их временное распределение. Таким образом, у млекопитающих организация БФС выражена более четко по сравнению с пойкилотермными позвоночными, что может свидетельствовать о постепенном развитии в эволюции единой и хорошо согласованной системы регуляции этой фазы сна [12]. Это согласуется с выводами других исследователей [72, 90].

Здесь уместно снова напомнить, как проявляются активации на фоне сна у ехидны. Они выражаются в виде спайкоподобных волн на ЭЭГ, повышения мышечного тонуса, учащения сердечного ритма, движения глаз и движений всего тела [61, 62, 88]. Активации

у этого представителя монотермных яйцекладущих млекопитающих выражаются в виде спайкоподобных волн ЭЭГ, повышения мышечного тонуса, учащения сердечного ритма, движениями глаз и движениями всего тела. По своим характеристикам они практически повторяют паттерн ДПА холоднокровных, и поэтому можно говорить о том, что у монотермного животного, каковым является ехидна, БФС даже при низкой температуре окружающей среды не отсутствует. Она проявляется по древнему типу активации.

9. Гипотеза И.Г. Кармановой об эволюции ЦБС

Сравнительно-физиологические исследования ЦБС теплокровных и форм обездвиженности холоднокровных позвоночных, а также анализ механизмов регуляции ЦБС позволили И.Г. Кармановой выдвинуть гипотезу об эволюционном развитии ЦБС. Ею были выделены три этапа формирования цикла: первый этап – цикл бодрствование-первичный сон у рыб и амфибий, второй – цикл бодрствование-промежуточный сон у рептилий и третий – цикл бодрствование-сон у птиц и млекопитающих [27–28, 34, 40] (рис. 7). Сравнительный анализ показателей распределения мощности волновых составляющих ЭЭГ по спектру частот у различных позвоночных на фоне разных форм сна и активаций, имеющих место на фоне сна в восходящем ряду позвоночных, показал следующее. По мере развития МФС характеристики ЭЭГ претерпевают определенные изменения в виде постепенного увеличения мощности дельта-волн и угнетения колебаний в более высокочастотной части спектра [11, 46]. В процессе же развития активированной фазы сна (от древних паттернов активации до БФС) наблюдается постепенное угнетение мощности медленных волн дельта-диапазона и увеличение мощности колебаний в высокочастотной части спек-

тра. Только у млекопитающих на ЭЭГ в БФС обнаруживается увеличение мощности тета-волн, особенно в гиппокампе [90].

Результаты наших сравнительных электроэнцефалографических исследований сна у животных, стоящих на разных ступенях эволюционного развития, и данные о гипоталамических и таламических механизмах регуляции ЦБС, полученные на базе экспериментальных разрушений структур, активно вовле-

ченных в регуляцию ЦБС, позволили подтвердить гипотезу А.И. Карамяна об этапности в эволюционном развитии интегративных систем головного мозга позвоночных [24, 25]. По этой гипотезе, основными морфофункциональными этапами (уровнями) интеграции ЦБС являются следующие [27–30].

Первый – гипоталамо-гиппокампальный уровень (рыбы и амфибии). Этот уровень интеграции обеспечивает равноценное присутствие в ЦБС трех форм

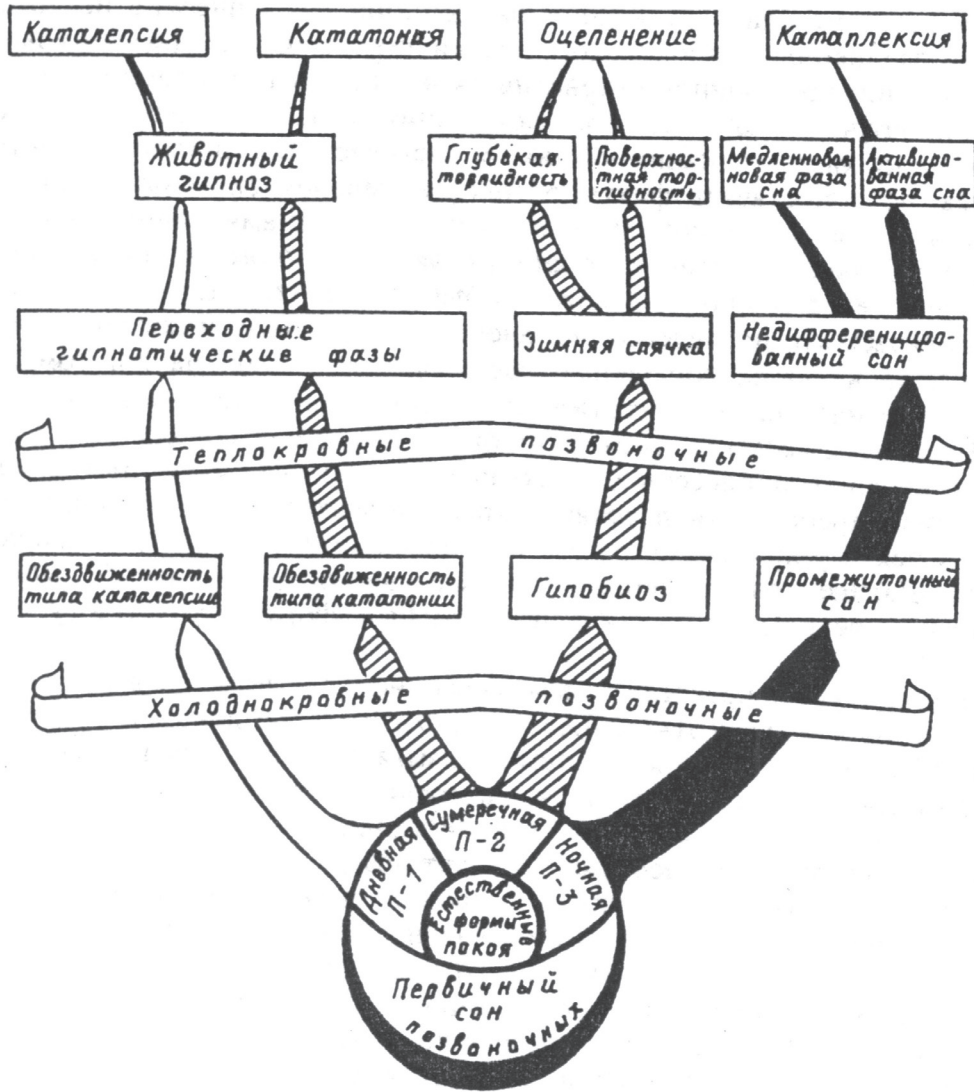


Рис. 7. Схема возможных эволюционных преобразований трех естественно возникающих пассивно-охранительных форм покоя рыб и амфибий, которые объединены в понятие первичный (протосон) позвоночных. Гипотеза Иды Гавриловны Кармановой [30, 34]. Белой стрелкой показана гомология дневной формы покоя, животного гипноза и переходных гипнотических фаз, сопровождающихся восковидной гибкостью скелетных мышц. Штриховые стрелки – гомология сумеречной формы покоя животному гипнозу, гипобиозу и зимней спячке. Черной стрелкой показано единство происхождения ночной формы первичного сна, сопровождающейся расслаблением скелетной мускулатуры в промежуточной форме сна рептилий, недифференцированного сна новорожденных млекопитающих, сна птиц и млекопитающих. Верхний ряд схемы демонстрирует состояния, которые встречаются у человека при патологии ЦН: приступы потери произвольных движений, изменения мышечного тонуса: каталепсия, кататония, катаплексия. Гипобиоз – состояние глубокого угнетения жизнедеятельности у зимоспящих млекопитающих. Торпидность – состояние, сопровождающееся более поверхностным снижением обмена веществ, температуры тела, которая сопровождается умеренным повышением мышечного тонуса и угнетением двигательной активности

пассивно-охранительного поведения в виде дневной (П-1), сумеречной (П-2) и ночной (П-3) форм первичного сна, или протосна.

Второй – гипоталамо-таламо-кортикальный. На этом уровне более четко начинают выделяться ядерные образования в таламусе, обособляются и формируются нео-, палео- и архекортекс [15, 24, 25], которые обеспечивают регуляцию промежуточного сна рептилий и его нейрофизиологические проявления.

Третий – таламо-кортикальный уровень интеграции ЦНС (птицы и млекопитающие). Для этого уровня характерно усиление связей гипоталамуса со старой корой, а таламуса – с новой. Развиваются связи гипоталамуса с неокортексом. Этот этап обеспечивает качественно новую ступень в деятельности головного мозга. Развитие мозга, а также интенсификация обмена веществ и формирование теплокровности приводят к появлению таких функциональных состояний, как МФС и БФС, которые имеют нейрофизиологические характеристики, типичные для МФС и БФС теплокровных.

10. Рекапитуляция филогенетических этапов формирования ЦБС в онтогенезе млекопитающих

Проведенный нами анализ сна в раннем постнатальном онтогенезе незрелорождающихся млекопитающих показал, что на ранних этапах постнатального онтогенеза также можно обнаружить определенную этапность в формировании ЦБС, которая особенно четко проявляется в характере нейрофизиологических показателей сна. На первом этапе (дни 1–4 после рождения) развития ЦБС у крыс он представлен в виде цикла активность-недифференцированный сон. На этом этапе онтогенетического формирования сна в составе недифференцированного сна можно выделить по поведенческим и соматовегетативным характеристикам активный и спокойный сон. Однако по ЭЭГ-признакам эти состояния активного и спокойного сна у крыс мало отличаются друг от друга. На втором этапе формирования ЦБС (дни 5–8 жизни крысенка) ЭЭГ-картина сна начинает изменяться. Этот период можно считать промежуточным этапом в онтогенетическом развитии ЦБС. На этом этапе в состоянии спокойного сна уже начинают выделяться медленные дельта-волны. Однако по амплитуде эти волны еще не столь выражены, как у взрослых крыс. По своим амплитудно-частотным характеристикам спокойный сон крысят больше соответствует сну рептилий. В периоды же активного сна на фоне полиморфной ЭЭГ, насыщенной тета-, альфа- и бета-волнами, происходит снижение мощности дельта-волн. В последующие сроки постнатального онтогенеза (дни 9–14) в состоянии активного сна крысят в спектрах ЭЭГ мощность

альфа- и бета-волн возрастала вдвое. Этот период мы рассматриваем как третий этап формирования ЦБС. Спектральные характеристики ЭЭГ спокойного сна на этом этапе изменялись незначительно, но амплитуда синхронизированной активности, типичной для спокойного сна, заметно возрастала, а паттерны самой активности были во многом сходны с нейрофизиологическими паттернами МФС взрослых млекопитающих. Таким образом, можно заключить, что в процессе онтогенетического развития МФС происходит постепенное повышение суммарной энергии медленных дельта-колебаний. К 17-му дню жизни крысят у них уже формируются большинство паттернов МФС и БФС взрослых животных. В ЦБС появляются уже не только фазы, но и отдельные стадии МФС и БФС.

А можно ли обнаружить в ЦБС новорожденных животных паттерны протосна холоднокровных? Оказывается, можно. Как оказалось, у крысят в возрасте 20–30 дней жизни при переходе из состояния бодрствования в МФС проявляются признаки переходных гипнотических фаз, которые по своим поведенческим, соматовегетативным показателям сходны с состоянием обездвиженности типа каталепсии (рис. 4). Это состояние каталепсии к возрасту полтора месяца практически исчезает из структуры ЦБС крыс и сохраняется только у 2% взрослых животных. Об этом свидетельствуют и данные В.Г. Колпакова [41]. Автор путем генетического отбора крыс с выраженными признаками каталепсии вывел линию крыс с наследственной предрасположенностью к каталепсии. Как показали нейрохимические исследования, у этих животных заметно нарушено развитие дофаминергической системы головного мозга.

Другим примером рекапитуляции «древних» признаков сна в онтогенезе млекопитающих является не только формирование ЭЭГ-паттернов МФС сна, но также и формирование ЭЭГ-паттернов БФС. Эта фаза сна в раннем постнатальном онтогенезе по своим поведенческим и соматовегетативным параметрам напоминает древний паттерн активации (ДПА), который, как правило, имеет место на фоне первичного и промежуточного сна холоднокровных [12] (рис. 6, правая сторона). И это не удивительно. Известно, что новорожденные млекопитающие не способны в первые дни жизни регулировать постоянство температуры тела, в чем они подобны гетеротермным животным [23]. Этот период даже был назван авторами «функциональной пойкилотермией». Температура тела новорожденного млекопитающего пассивно следует за температурой окружающей среды. В последующие дни жизни параллельно со становлением центральных и периферических терморегуляторных механизмов, поддерживающих постоянство температуры тела, имеет место и становление ЦБС. Как показали наши совместные с С.И. Ватаевым и И.Г. Кармановой [8, 31] исследования

температурных реакций мозга и мышц в разных фазах сна у новорожденных крыс с первых дней жизни до возраста 17–20 дней, процессы формирования фаз сна и особенно его ЭЭГ-характеристик и терморегуляции во время сна идут параллельно (рис. 8). В цикле активность-покой у животных в возрасте 2–3 дня в периоды, соответствующие спокойному сну, имеет место постепенное понижение температуры мозга и мышц. Непосредственно перед началом активного сна регистрируются эпизоды резких вздрагиваний, которые сопровождаются повышением температуры мозга на 0,2–0,4 °С. При этом температура мышц или не изменяется, или продолжает понижаться (по-видимому, в силу инерционности процесса). С дней 4–5 начинают проявляться паттерны температурных реакций мозга и мышц, характерные для сна взрослых. Во время спокойного сна температура мозга и мышц снижается, а во время активного сна появляются «температурные ножницы»: температура мышц снижается, а мозга повышается. На эти взаимоотношения фаз сна и температуры обратил внимание еще П. Пармеджани [83]. При этом размах температурных колебаний мозга и мышц после 5-го дня жизни начинает возрастать и к 14-му дню жизни составляет 0,5–0,8 °С [8, 12]. В эти периоды происходит одновременное повышение общей амплитуды ЭЭГ спокойного сна и обогащение ЭЭГ тета- и альфа-волнами. В этот же возрастной период в ЭЭГ начинают проявляться признаки активного сна: эпизоды десинхронизации умеренно высокой амплитуды. Только после дней 15–17 в ЭЭГ активного сна имеет место понижение амплитуды десинхронизированной активности в корковых отведениях ЭЭГ, а в гиппокампе проявляются эпизоды тета-ритма, характерные для БФС взрослых животных. В эти же сроки онтогенеза во время активного сна у крысят начинают исчезать эпизоды повышений ЭМГ и ЭЭГ, и начинает проявляться паттерн падения тонуса шейных мышц. Все это указывает на то, что в этом возрастном периоде онтогенеза в ЦНС происходит упорядочивание процессов возбуждения и торможения корковой и стриопаллидарной систем контроля двигательной активности.

Следует заметить, что при анализе формирования ЦБС в онтогенезе млекопитающих с использованием классических поведенческих, вегетативных, ЭМГ- и ЭЭГ-показателей, Франк и Геллер [65] установили, что в пренатальном периоде онтогенеза в эпизодах активного и спокойного состояний признаки сна отсутствуют. Эти признаки начинают проявляться в эпизодах покоя только в постнатальном онтогенезе. Формирование и созревание ЭЭГ-показателей ЦБС до взрослого уровня Геллер связал с формированием нейрхимических (нейромедиаторных) механизмов регуляции ЦБС. На этом основании он пришел к заключению, что, поскольку в ранние периоды онтогенеза спокой-

ный и активный сон не контролируется нейрхимическими нейромедиаторными субстратами, то в раннем онтогенезе не может существовать МФС и БФС. У новорожденных незрелорождающихся млекопитающих существует только некое недифференцированное состояние, из которого позже формируется ЦБС, в том числе и его ЭЭГ-признаки. Кроме того, он считал, что МФС созревает намного раньше БФС.

Приведенные выше наши данные по анализу филогенетического формирования ЦБС в подтипе позвоночных позволяют не согласиться с этим выводом. Именно функциональная пойкилотермия, характерная для раннего пренатального периода онтогенеза, и пойкилотермия, характерная для БФС теплокровных, однозначно указывают на параллельное формирование фаз сна, так же как это имеет место в процессе формирования фаз сна в филогенезе.

Сходные тенденции в развитии фаз сна описывают и другие исследователи, изучавшие формирование ЦБС у кошек, кроликов, обезьян [63, 65, 74, 93]. Следует подчеркнуть, что различия в сроках формирования фаз сна, дифференциация фаз и стадий сна у этих животных обнаруживается в разные сроки онтогенеза. Нельзя исключить, что это может быть связано со степенью зрелости их ЦНС к моменту рождения [20, 25].

Представленные в табл. 2 данные демонстрируют корреляцию между филогенетической и онтогенетической эволюцией ЦБС [11]. Эти данные являются дополнительным подтверждением закона «рекапитуляции» интегративных систем мозга позвоночных, сформулированного А.И. Карамяном [25]. Они свидетельствуют, что магистральные пути функциональной эволюции ЦБС от недифференцированных примитивных форм обездвиженности первичного сна до сложно организованных специализированных стадий и фаз сна повторяются как в филогенезе, так и в онтогенезе.

11. Диссолюция цикла бодрствование-сон

В начале статьи мы уже указывали на роль эволюционно-диссолюционной теории Джексона в понимании происходящих при патологии ЦНС процессов распада различных, особенно эволюционно молодых, анатомо-физиологических уровней в интеграции, когда происходит возврат функций на более древний уровень их развития. Явление распада (диссолюции) показывает, что более древние функции не исчезают с развитием ЦНС, а сохраняются и маскируются. На этот аспект исследования эволюционной физиологии неоднократно обращал свое внимание Л.А. Орбели [50, 51].

Знание фило- и онтогенетического этапов развития ЦБС и понимание механизмов регуляции такого функционального состояния, как сон, в подтипе по-

звоночных позволили И.Г. Кармановой и ее последователям включить эволюционно-диссолюционный подход в клиническую практику анализа сна у больных с нарколепсией, эпилепсией, каталепсией, кататонией [27, 34, 37, 48]. Подобный подход позволил глубже оценить патогенетические механизмы перечисленных патологических состояний, а также уточнить биологическую значимость таких поведенческих состояний, как МФС и АФС, танатоз или «мнимая смерть», гипноз, зимняя и летняя спячка.

Факт «физиологической диссолюции» ЦБС был обнаружен у крыс, генетически предрасположенных каталепсии (ГК) [35]. У этих животных при переходе от бодрствования к МФС была обнаружена переходная гипнотическая каталептическая стадия, которая занимала значительный процент ЦБС (21,2%). У ГК-крыс в это время глаза были открыты, тонус шейных мышц был пластическим, в электрограммах гиппокампа, сенсомоторной и зрительной коры обнаруживались веретена с частотами от 14 до 20 Гц и отмечалось снижение мощности дельта-волн. У этих крыс количество эпизодов МФС было в 6 раз меньше, чем у контрольных животных, тогда как число эпизодов БФС было намного больше контроля. Переходная гипнотическая (каталептическая) стадия при этом напоминала состояние обездвиженности типа каталепсии рыб, амфибий и рептилий. Анализ спектральных характеристик ЭЭГ структур головного мозга крыс ГК показал, что у этих животных имеет место дисфункция эволюционно молодой таламо-кортикальной системы интеграции МФС. При этом активизирована работа структур эволюционно древней гипоталамо-палиокортикальной системы, что проявляется в виде снижения функциональной активности систем синхронизации и усилении активности десинхронизирующих систем мозга. И если переход из бодрствования к МФС у обычных крыс происходил в течение нескольких секунд, то у ГК-крыс этот переход был затруднен и осуществлялся через продолжительную (более 20 с) переходную гипнотическую каталептическую стадию.

Как мы уже отмечали выше, у нормальных, без наличия какой-либо врожденной патологии сон-регулирующих структур головного мозга, крысят в возрасте 20–30 дней в ЦБС также обнаруживается наличие переходных каталептических стадий, суммарная длительность которых составляла 7–8% от продолжительности всего ЦБС. После депривации сна продолжительность этого состояния компенсаторно возрастала. Длительность отдельных эпизодов с признаками каталепсии могла достигать 1,5–2 мин. Таким образом, «функциональная диссолюция» ЦБС может иметь место не только в условиях генетической патологии, но и проявляться в естественном поведении животных в условиях лишения сна [5, 7, 60].

С «функциональной диссолюцией» И.Г. Карманова столкнулась при анализе ЦБС у зимоспящих млекопитающих [32, 34]. Так, у длиннохвостых арктических сусликов при вхождении в спячку была обнаружена существенная перестройка ЦБС, и впервые были выявлены элементы древних форм сна. В начале вхождения в спячку при постепенном понижении температуры мозга от +38 до +36 °С сначала наблюдалось увеличение суммарной продолжительности фаз сна (до 73% МФС и 27% БФС). При дальнейшем снижении температуры мозга происходило уменьшение доли БФС и глубокой МФС от общего времени сна. На фоне БФС проявлялись признаки ДПА. При этом возрастала доля поверхностной стадии МФС, амплитуда медленноволновой ЭЭГ-активности существенно снижалась, проявлялись признаки промежуточного сна рептилий. Общая продолжительность сходной с промежуточным сном рептилий формы сна достигала 17–25% от суммарной продолжительности МФС. При снижении температуры мозга до 30 °С МФС и БФС практически редуцировалась. На ЭЭГ проявлялись признаки одной из форм первичного сна (П-2) амфибий – обездвиженности типа кататонии, характеризовавшейся доминированием на низкоамплитудной полиморфной ЭЭГ тета-ритма, высоким тонусом скелетной мускулатуры и ригидностью сердечного ритма. При температуре мозга ниже 26 °С регистрировалась типичная ЭЭГ-картина зимней спячки. Таким образом, на «зимоспящих» были получены дополнительные доказательства «функциональной диссолюции» ЦБС, которая проявляется в ходе естественного процесса вхождения животных в зимнюю спячку. Автор высказала предположение, что животные, впадающие при неблагоприятных условиях в зимнюю или летнюю спячку, используют одну из древних форм адаптации низших позвоночных к переживанию неблагоприятных температур и бескормицы [28, 30, 34]. Такой формой адаптации является состояние обездвиженности типа кататонии.

12. Значение фило- и онтогенетического изучения ЦБС позвоночных для понимания патологии сна (к вопросу о «патологической диссолюции ЦБС»)

Как мы уже отмечали выше, И.Г. Карманова с самого начала своей научной деятельности проявляла пристальное внимание к изучению механизмов развития патологических процессов в клинике человека. При изучении патологии И.Г. Карманова базировалась на данных Л.А. Орбели [50, 51] и А.В. Войно-Ясенецкого [19] о послыном обнажении эволюционно сложившихся координирующих центральных нервных механизмов интеграции при воздействии повышенного давления кислорода на организм холодно- и теплокровных позвоночных. Войно-Ясенецкий обнаружил

такого рода обнажение (растормаживание) древних систем регуляции функций на уровне гипоталамуса. Это растормаживание приводило к развитию каталептоидного состояния за счет тонотропных влияний, присущих этому уровню интеграции регуляторных механизмов мозга. Он назвал данный феномен «расслоением по каталептическому типу». Распространение растормаживания до уровня стволовых и спинальных образований приводило к развитию у животных судорожных реакций. Этот тип расслоения он назвал «расслоением по эпилептоидному типу».

Изучение нарушений ЦБС при различных формах патологии ЦНС также являлось одним из первоочередных вопросов неврологической и психиатрической практики. Как отмечал А.В. Войно-Ясенецкий, именно в суточном ЦБС, при переходе от бодрствования ко сну, можно наблюдать проявления не только патологической, но и «естественной диссоциации функций» и проявления филогенетически более древних форм функционирования [19]. И.Г. Карманова с сотрудниками тщательно изучила полисомнограммы ночного сна больных с редкими психическими патологиями, такими как нарколепсия, каталептическая и кататоническая формы шизофрении, болезнь Жилия де ля Туретта (одна из форм аффективных расстройств ЦНС) [34, 49]. Анализ результатов исследования ЦБС у больных с хронической злокачественной кататонической формой шизофрении в свете сформировавшихся представлений И.Г. Кармановой о фило- и онтогенезе сна позволил ей сделать вывод о наличии «диссоциации» систем интеграции ЦБС и у этих больных [3, 4, 6, 9–11]. К числу очевидных проявлений диссоциации можно было отнести «стирание граней» между состояниями сна и бодрствования: отсутствие четких признаков стадийной организации сна, преобладание промежуточных состояний с различной феноменологией ЭЭГ, фрагментарность и «пароксизмальность» смены состояний, значительное увеличение числа переходов в сон, увеличение периодов бодрствования, наличие большого числа активационных сдвигов на фоне ночного сна, увеличение количества микроактиваций и признаков недифференцированных состояний. Сон больных кататонической формой шизофрении по своим физиологическим характеристикам далек от нормального сна здорового человека, но эти характеристики вполне сопоставимы с формами покоя, характерными для ЦБС животных с низким уровнем развития ЦНС, когда поведенческие состояния формируют филогенетически древние образования мозга. В случае данной патологии можно было говорить о функциональном возврате поведения человека от высшей, во многом социально обусловленной ритмики цикла бодрствование-сон к низшим биологическим формам ритмического поведения в виде цикла активность-покой. По сути, наблюдался если не полный, то значительный распад ЦБС и переход больно-

го организма на уровень регуляции сна, свойственный более низкоорганизованным системам с примитивными формами проявления ЦБС, а именно к недифференцированному состоянию, характерной особенностью которого является частичное или полное разобщение корреляций между вегетативными, соматическими и нейрофизиологическими функциями.

Здесь следует обратить внимание на то, что в процессе эволюции ЦНС человека максимального развития достигает лимбическая система мозга. Структуры, входящие в состав этой системы, относятся к числу ключевых в обеспечении таких психических функций, как память, восприятие, мышление, эмоции. Лимбические структуры имеют обширные анатомо-функциональные связи с образованиями мозга, регулируемыми циркадными ритмами. В связи с этим морфологические или функциональные поражения структур лимбической системы приводят к частичной или полной дисфункции циркадной ритмики. Уместно указать и на сопряжение функциональных состояний организма с доминированием влияний конечного, межзачаточного и стволового отделов мозга. В значительной степени условно можно говорить о том, что в состоянии бодрствования функционально доминируют телэнцефалические влияния, в стадиях МФС – диэнцефальные, а в стадиях БФС – бульбарные [12, 44, 46]. Эта условная схема уровней организации регулирующих ЦБС систем мозга соответствует пяти критическим этапам развития ЦНС [24, 25], согласно которым для бесчерепных характерен спинномозговой уровень интеграции, для круглоротых – мезэнцефало-бульбарный, для рыб – мозжечково-среднемозговой, для амфибий и рептилий – диэнцефало-телэнцефальный, для млекопитающих – неокортикальный. При кататонической форме шизофрении отчетливо прослеживается снижение телэнцефальных, неокортикальных влияний и чередование доминирования диэнцефальных и мезэнцефало-бульбарных влияний. Дезорганизация циркадного ритма, вызванная патологическим процессом (шизофренией), приводит к рассогласованию ритмической деятельности систем и органов, приближая их к уровню автоматизмов.

На основе изучения ЦБС у больных нарколепсией И.Г. Кармановой был внесен существенный вклад в понимание патогенетических факторов этого заболевания [27, 34, 37]. Сегодня известно, что в основе данной патологии лежит глубокая дисфункция орексинергических структур латерального гипоталамуса. Характерные для данного заболевания кратковременные приступы катаплексии (резкое внезапное падение тонуса мышц, связанных с поддержанием позы тела) обусловлены нарушениями активности ретикулярной формации бульбарного отдела головного мозга, нисходящая импульсация которого оказывает тормозные влияния на мышечный тонус. На основании имеющихся по-

смертных данных об органических изменениях структур серого вещества дна III желудочка мозга и сильвиева водопровода было выдвинуто предположение о наличии очага стационарного возбуждения на уровне среднего и продолговатого мозга. У больных нарколепсией отмечалась также чрезвычайная слабость внутреннего коркового торможения, что исключало возможности подавления возбуждения ретикулярных нейронов (приступ катаплексии усиливался при попытках больных подавить его). Исследования сна у нарколептиков показали, что сон у них начинается не с МФС, а с БФС. В структуре ЦБС этих больных отмечались «смешанные стадии», представляющие сочетание компонентов МФС и БФС. Было выявлено также увеличение первой стадии МФС и уменьшение третьей и четвертой глубоких стадий сна. Число движений во сне у этих больных достоверно увеличено, особенно в БФС и глубоких стадиях МФС. У больных нарколепсией были выявлены также два типа микроактиваций: в виде десинхронизированной низкоамплитудной ЭЭГ-активности и высокоамплитудной высокочастотной активности, сходной с древним паттерном активации, возникающим на фоне сна амфибий и рептилий. Такого рода паттерны в норме у млекопитающих отсутствуют. У нарколептиков отмечено также увеличение эпизодов катаплексии – падения мышечного тонуса на фоне ночного сна, особенно в МФС. Появление эпизодов катаплексии, как правило, предшествовало наступлению БФС. Наряду с приступами катаплексии на фоне бодрствования такие падения мышечного тонуса во сне свидетельствовали о повышении активности систем инициации и регуляции БФС.

Глубокие нарушения сна были обнаружены И.Г. Кармановой и ее сотрудниками и при других психических патологиях. Так, был осуществлен анализ ночного сна у пациентов с болезнью Жилиа де ля Туретта – одной из редких форм аффективных расстройств ЦНС [49]. В клинической картине этого заболевания имеют место, наряду с неврологическими расстройствами, и психические нарушения эмоционально-мнестического характера. Эволюционно-диссолюционный подход И.Г. Кармановой к анализу нарушений сна у этих пациентов позволил выявить у них такой тип нарушений сна, при котором имеет место распад ЦБС. Это оставалось незамеченным, поскольку было замаскировано изменениями продолжительности стадий сна. Удалось установить существенные различия в циклической организации сна у больных и у здоровых людей. У здоровых людей прослеживается четкая циклическая организация сна: сон начинается с засыпания (первая и вторая стадии МФС), затем сон углубляется до стадий 3–4 и сменяется фазой быстрого сна. У пациентов с болезнью Жилиа де ля Туретта отмечались затруднения при переходе от поверхностных стадий МФС к глубоким. Обнаружились многократные воз-

враты из второй стадии сна в первую, сон не углублялся и не завершался БФС. У больных преобладал поверхностный МФС (до 65%), который, в основном, был представлен второй стадией. На долю глубокого сна приходилось лишь 1,5–5% всего времени сна, тогда как в норме эта доля равнялась 15–17%. Кроме того, на фоне сна наблюдалось большое число движений. Продолжительность БФС у этих пациентов также была снижена и достигала 10–16% вместо 19–21% в норме. Полученные данные свидетельствовали о глубоком дисбалансе в деятельности синхронизирующих систем и гиперфункции активирующих механизмов мозга. Известно, что выраженность веретен во второй стадии сна и большая ее продолжительность могут свидетельствовать о повышенной активности неспецифических ядер таламуса, а высокая двигательная активность на фоне сна и уменьшение доли глубокого медленноволнового сна – о высокой активности ретикулярной формации среднего мозга. Этим можно было объяснить и сокращение продолжительности БФС. Таким образом, экспериментальные и клинические исследования подтвердили перспективность использования предложенного И.Г. Кармановой эволюционно-диссолюционного подхода [34] к выявлению патогенетических факторов нарушений как самого ЦБС, так и поражений в деятельности ЦНС.

Заключение

На основе фундаментальных сравнительно-физиологических, фило- и онтогенетических исследований ЦБС, выполненных на разных представителях позвоночных, И.Г. Карманова и ее сотрудники показали наличие трех этапов формирования цикла в восходящем ряду позвоночных – от «протосна» рыб и амфибий к «промежуточному» сну рептилий и далее к медленно- и быстроволновому сну птиц и млекопитающих. Она впервые предложила «эволюционно-диссолюционный» подход к анализу характера нарушений цикла бодрствование-сон человека при различных формах патологии ЦНС.

Этот новый подход дополнил понимание патогенеза ряда наследственных заболеваний, в частности, эпилепсии, каталептической формой шизофрении и нарколепсии. Он расширил возможности оценки глубины поражений ЦНС в неврологической и психиатрической практике.

Согласно представлениям И.Г. Кармановой об этапах эволюционного формирования ЦБС в подтипе позвоночных, эволюционное развитие этого цикла можно рассматривать как результат генетически обусловленного чередования катаболических и анаболических процессов. Это чередование является основным базисным элементом обеспечения циркадных ритмов активности и покоя. Эволюционное развитие основных молекулярных механизмов обеспечения

циркадных ритмов проявляется в виде постепенного нарастания числа элементов генетического обеспечения работы анаболических и катаболических систем клетки, тканей, мозга и организма в целом. Это усложнение способствует постепенному улучшению согласования работы генов, синхронизирует ритмы их экспрессии с ритмами окружающей среды (смена дня и ночи, температурные изменения), что создает условия для усложнения проявлений бодрствования и сна. Эволюция и усложнение ЦНС, а также усложнение гормональных систем регуляции функций организма формируют новый тип ритмического чередования активности и покоя – от цикла бодрствование-протосон рыб и амфибий к циклу бодрствование-промежуточный сон рептилий, а далее к циклу бодрствование-сон теплокровных позвоночных. ЦБС теплокровных является вершиной эволюционного развития цикла активность-покой, самым усложненным результатом генетически обусловленного чередования ката- и анаболических процессов. При этом у теплокровных развивающемуся и усложняющемуся бодрствованию сопутствуют усиление и ускорение катаболических процессов. Это способствует увеличению продолжительности бодрствования, создает условия для активных и сложных контактов с внешней средой и тем самым создает условия для прогрессивной эволюции всех систем организма, особенно развитию ЦНС.

Сон на всех этапах своего эволюционного развития выполняет основную восстановительную и защитную роль, направленную на поддержание гомеостатического равновесия внутренней среды организма. Анаболические процессы, которые присущи МФС и его эволюционным предшественникам (состоянию катаплексии у рыб и амфибий, промежуточному сну рептилий), способствуют восстановлению и гармонизации внутреннего гомеостаза, для того чтобы обеспечить эффективную работу множества функций как во время сна, так и во время бодрствования. Таким образом, восстановительная анаболическая функция МФС является основной базисной функцией покоя.

Благодаря данным об эволюционном развитии сна в подтипе позвоночных стало возможным не только понимать многообразие модификаций сна, которые обнаруживаются у млекопитающих, но и увидеть во многих из этих модификаций проявления «древних» типов сна (катаплексии, кататонии, катаплексии), то есть таких типов приспособлений, которые обнаруживаются при экстремальных, неблагоприятных условиях окружающей среды (стресс, холод и бескормица) – при спячке или же в условиях патологии на фоне повреждения высших уровней интеграции ЦБС у человека. Подобная структура развития функции сна создает возможность быстрого реагирования и адаптации организма к переживанию тех или иных угрожающих жизни опасностей.

Наличие БФС в ЦБС млекопитающих и ДПА в ЦБС холоднокровных позвоночных связано с необходимостью периодической активации структур ЦНС для того, чтобы углубление МФС не привело бы к переходу в состояние комы. Эта функция БФС и ДПА является общей и базисной. В процессе своего эволюционного развития БФС обогащается новыми функциями, такими как гармонизация и развитие психики, обеспечение процессов обучения и памяти и др. Эти функции, связанные с БФС, являются надстроечными. Они обеспечивают прогрессивное развитие памяти и когнитивных возможностей человека.

В настоящее время сомнологи интенсивно изучают нейрогормональные, нейротрансмиттерные механизмы регуляции ЦБС у млекопитающих, холоднокровных позвоночных и беспозвоночных. Изучение нейромедиаторных механизмов регуляции ЦБС и фармакологических методов коррекции нарушений в работе этих механизмов находятся в начале своего пути, и в развитии этих направлений сомнологии важную роль может сыграть эволюционная сомнология, основы которой в нашей стране были заложены блестящим эволюционистом профессором И.Г. Кармановой.

Обобщая результаты своих исследований и работы всего коллектива лаборатории эволюции сна и бодрствования, в 1977 г. И.Г. Карманова опубликовала монографию «Эволюция сна: этапы формирования цикла "бодрствование-сон" в ряду позвоночных» [27], которая была переведена и опубликована за рубежом в издательстве Karger (Bazel, 1982) [76]. Эта книга получила высокую оценку зарубежных специалистов. В своем предисловии к монографии «Эволюция сна» один из крупнейших нейрофизиологов мира, первый президент Европейского общества по изучению сна В.П. Келла (редактор монографии Иды Гавриловны) написал: «Чтобы создать такое красивое направление в науке, надо быть поэтом...» Совместно с сотрудниками Таджикского госуниверситета Х.М. Сафаровым и Э.Н. Нуриддиновым И.Г. Карманова подготовила и опубликовала учебное пособие «Сон, спячка и условнорефлекторная деятельность» в 2 частях [38, 39]. Стремясь донести результаты своих исследований до как можно большего числа читателей – специалистов и неспециалистов, И.Г. Карманова опубликовала научно-популярную книгу «Что мы знаем о происхождении цикла бодрствование-сон и причинах его нарушения (научно-популярные очерки)» [29]. И, наконец, подводя итог своей научной и творческой деятельности, Ида Гавриловна в 1994 г. опубликовала (совместно с Г.А. Оганесяном) монографию «Физиология и патология цикла бодрствование-сон: эволюционные аспекты» [34]. Эта книга также была переведена на английский язык и опубликована в издательстве «University Press of America» в 1999 г. [75]. С 1976 по 2005 г.

под руководством И.Г. Кармановой было защищено 5 докторских и 13 кандидатских диссертаций. Многим ученым она дала зеленый свет не только в области изучения сна, но и в других областях нейронаук.

Научная деятельность И.Г. Кармановой была заслуженно оценена. В 1998 г. ей было присвоено звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации. За циклы исследований по физиологии, патологии и эволюции цикла бодрствование-сон она получила премию им. И.П. Павлова, а также была награждена Институтом высшей нервной деятельности РАН почетной медалью П.К. Анохина. За серию работ, охватывающих 46-летний этап исследований и объединенных общей тематикой: «Современные проблемы эволюционной сомнологии и патогенетические факторы нарушений цикла бодрствование-сон», Ида Гавриловна в 2004 г. была награждена премией РАН им. Л.А. Орбели.

Статья о И.Г. Кармановой будет неполной, если не упомянуть о ее поэтическом таланте, который сформировался еще в юные годы и стремительно развивался и расцветал с возрастом. Как писала Л.А. Региня (член Санкт-Петербургского союза журналистов, публицист и литератор, автор книги «Зеркало памяти»): «Две стихии – жизнь в науке и жизнь в поэзии, пересеклись в этом незаурядном и талантливом человеке и, чудесным образом обогатив друг друга, дали поразительный эффект». Сборник стихов «Маски сна» (Ленинград, 1991) и стихи, включенные в биографиче-

скую книгу Л.А. Регины «Зеркало памяти» [56], являются ярким свидетельством подобного тандема творческих стихий.

Жизнелюбие, самоотверженное служение науке, научная интуиция, огромная работоспособность и воля, умение в любом начинании дойти до конца, удивительное умение вовлекать в круг своих интересов талантливых людей, уважать их опыт – это являлось жизненным кредо Иды Гавриловны Кармановой как личности незаурядной, свободной от комплексов и страхов и всегда заряженной на успех.

*Властвуй над мыслью, властвуй над чувством,
Только, как прежде, будь ты стоустым,
Чтобы, как прежде, любая строка
Знала – она не ручей, а река.*

Ида Карманова (Из цикла «Размышления», 1991)

И такой рекой можно считать то научное направление в сомнологии – эволюционную сомнологию, которую И.Г. Карманова основала и возглавила в нашей стране. В эту реку познания постоянно вливаются все новые и новые факты, которые подтверждают плодотворность сформулированной Идой Гавриловной теории эволюции сна в подтипе позвоночных. Еще многие годы идеи И.Г. Кармановой будут пополняться усилиями учеников созданной ею школы эволюционной физиологии новым содержанием, содействуя дальнейшему развитию науки о сне.

Литература

Список русскоязычной литературы

1. Аристакесян ЕА. Нейрофизиологическая характеристика форм покоя первичного сна и гипобиоза у лягушки *Rana temporaria*. Журн эвол биохим физиол. 1986;22:475-81.
2. Аристакесян ЕА. Анализ гипоталамических механизмов регуляции холодового гипобиоза у лягушки *Rana temporaria*. Журн эвол биохим физиол. 1992;28:38-44.
3. Аристакесян ЕА. Сравнительный нейрофизиологический анализ цикла бодрствование-сон в раннем постнатальном онтогенезе у крыс и морских свинок. Журн эвол биохим физиол. 1997;33:622-9.
4. Аристакесян ЕА. Формирование цикла бодрствование-сон в онтогенезе крыс линии Вистар и с генетической предрасположенностью к катаlepsии. Журн эвол биохим физиол. 1997;33:169-76.
5. Аристакесян ЕА. Фило- и онтогенетические параллели эффектов депривации сна. Журн эвол биохим физиол. 1999;35:389-95.
6. Аристакесян ЕА. Нейрофизиологические проявления деятельности активирующих систем головного мозга крыс месячного возраста в цикле бодрствование-сон в условиях стресса. В кн.: Сон и тревожность. Ростов-на-Дону: Южный научный центр РАН; 2008. с. 202-16.
7. Аристакесян ЕА. Эволюционные аспекты взаимодействия сна и стресса: фило-онтогенетический подход. Журн. эвол биохим физиол. 2009;45:598-611.
8. Аристакесян ЕА, Ватаев СИ. Формирование фаз сна и терморегуляции в раннем онтогенезе крыс. Журн эвол биохим физиол. 1993;29:53-9.
9. Аристакесян ЕА, Карманова ИГ. Эффекты шестичасовой тотальной депривации сна на цикл бодрствование-сон крыс в разные сроки онтогенеза. Журн эвол биохим физиол. 1998;34:510-15.
10. Аристакесян ЕА, Карманова ИГ. Влияние световой стимуляции на цикл бодрствование-сон травяной лягушки *Rana temporaria*. Журн эвол биохимии физиол. 2007;43:176-81.

11. Аристакесян ЕА, Карманова ИГ. Некоторые примеры рекапитуляции филогенетических этапов формирования цикла бодрствование-сон в онтогенезе млекопитающих. Журн эвол биохим физиол. 1998;34:492-501.
12. Аристакесян ЕА, Карманова ИГ. Развитие активированной фазы сна в фило- и онтогенезе. Журн эвол биохим физиол. 1995;31:346-65.
13. Аристакесян ЕА, Кузик ВВ, Макина ДМ, Оганесян ГА. Цикл бодрствование-сон и гипоталамо-гипофизарная нейросекреторная система молодых крысят на фоне фотостимуляции. Журн эвол биохим физиол. 2006;42:244-53.
14. Аствацатуров МИ. Учебник нервных болезней. М.-Л.: Биомедгиз; 1939.
15. Белехова МГ. Таламо-кортикальная система рептилий (афферентная организация, межцентральные взаимоотношения и филогенетическая интерпретация). Л.; 1977.
16. Бериташвили ИС. Об основных формах нервной и психической деятельности. М.-Л.: Изд-во АН СССР; 1947.
17. Бехтерев ВМ. Общая диагностика болезней нервной системы Ч. I и Ч. II. СПб.: 1911, 1915.
18. Ватаев СИ. Нейрофизиологический анализ форм бодрствования и покоя у жабы *Bufo bufo* и лягушки *Rana ridibunda* в суточном цикле. Журн эвол биохим физиол. 1990;26:199-206.
19. Войно-Ясенецкий АВ. Отражение эволюционных закономерностей в экспериментальной реакции животных на действие высокого парциального давления кислорода. М.-Л.; 1958.
20. Войно-Ясенецкий А.В. Первичные ритмы возбуждения в онтогенезе. Л.: Наука; 1974.
21. Давиденков СН. Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии. Л.: Медгиз; 1947.
22. Дарвин Ч. О происхождении видов путем естественного отбора или сохранении благоприятствуемых пород в борьбе за жизнь (*Darwin Ch. On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life, 1859*).
23. Иванов КП. Основы энергетики организма. Т. 1. Общая энергетика, теплообмен и терморегуляция. Л.: Наука; 1990.
24. Карамян АИ. Закономерности рекапитуляции и функциональная эволюция мозга. Усп физиол наук. 1987;18:39-48.
25. Карамян АИ. Эволюция конечного мозга позвоночных. Л.: Наука; 1976.
26. Карманова ИГ. Новое об особенностях сна и организации цикла бодрствование-сон холоднокровных позвоночных. Журн эвол биохим физиол. 1996;32:511-35.
27. Карманова ИГ. Первичный сон позвоночных и его роль в генезе гипобииоза и зимней спячки млекопитающих. Журн эвол биохим физиол. 1984;20:49-52.
28. Карманова ИГ. Фотогенная катаlepsия: к эволюции, физиологии и клинике центрального угнетения двигательной функции. Л.: Наука; 1964.
29. Карманова ИГ. Что мы знаем о происхождении цикла бодрствование-сон и причинах его нарушения (научно-популярные очерки). СПб.: Наука; 1998.
30. Карманова ИГ. Эволюция сна: этапы формирования цикла «бодрствование-сон» в ряду позвоночных. Л.: Наука; 1977.
31. Карманова ИГ, Аристакесян ЕА, Шиллинг НВ. Нейрофизиологический анализ гипоталамических механизмов регуляции первичного сна и гипобииоза. Докл акад наук СССР. 1987;294(1):245-8.
32. Карманова ИГ, Белич АИ, Пастухов ЮФ, Чепкасов ИЕ. Преобразование цикла сна при погружении в спячку арктического суслика *Citellus parryi* R (эволюционный аспект проблемы генеза зимней спячки). Журн эвол биохим физиол. 1983;19:78-83.
33. Карманова ИГ, Колаева СГ, Крамарова ЛИ и др. Влияние экстракта кишки зимоспящего суслика (*Citellus undulatus* Pallas) на формы покоя первичного сна позвоночных. Журн криобиол криомед АН УССР. 1984;15:36-40.
34. Карманова ИГ, Оганесян ГА. Физиология и патология цикла бодрствование-сон: эволюционные аспекты. СПб.; 1994.
35. Карманова ИГ, Оганесян ГА, Хомутецкая ОЕ, Богословский ММ, Аристакесян ЕА. Значение фило- и онтогенетического изучения цикла бодрствование-сон для понимания патологии сна. Журн эвол биохим физиол. 1991;27:608-19.
36. Карманова ИГ, Попова ДИ, Хомутецкая ОЕ и др. Гистохимическое определение РНК и белка в мозгу во время первичного сна лягушки и промежуточного сна черепахи. Журн эвол биохим физиол. 1984;20:294-8.
37. Карманова ИГ, Разумов ВМ, Яхно НН. Разработка эволюционных принципов диссолюционного анализа дезинтеграции цикла бодрствование-сон. Журн эвол биохим физиол. 1987;23:133-40.
38. Карманова ИГ, Сафаров ХМ, Нуритдинов ЭН. Сон, спячка и условнорефлекторная деятельность (эволюционный и экологический аспекты). Учебное пособие по спецкурсу. Ч. I. Душанбе; 1989.

39. Карманова ИГ, Сафаров ХМ, Нурутдинов ЭН. Сон, спячка и условнорефлекторная деятельность. Учебное пособие по спецкурсу. Ч. II. Душанбе; 1990.
40. Карманова ИГ, Хомутецкая ОЕ, Шиллинг НВ. Сравнительно-физиологический анализ эволюции сна и механизмов его регуляции. Усп физиол наук. 1981;12:3-20.
41. Колпаков ВГ. Кататония у животных: генетика, нейрофизиология, нейрохимия. Новосибирск: Наука; 1990.
42. Кроль МБ. Невропатологические синдромы. М.-Л.: Биомедгиз; 1933.
43. Кроль МБ, Федорова ЕА. Основные невропатологические синдромы. М.: Медицина; 1966.
44. Левин ЯИ. Депривация сна. Сомнология и медицина сна. Избранные лекции. М.: Медфорум; 2013. С. 111-37.
45. Мухаметов ЛМ. Сравнительная физиология млекопитающих. Итоги науки и техники (физиология животных). 1986;31:111-30.
46. Оганесян ГА, Аристакесян ЕА, Романова ИВ и др. К вопросу об эволюции цикла бодрствование-сон. Часть 1: нейрофизиологические аспекты. Биосфера. 2011;3:514-30.
47. Оганесян ГА, Аристакесян ЕА, Элиава МИ и др. Морфофункциональный анализ действия кратковременной депривации сна на цикл бодрствование-сон молодых и взрослых крыс. Журн эвол биохим физиол. 2002;38:232-39.
48. Оганесян ГА, Аристакесян ЕА, Карманова ИГ, Евсюкова ИИ. Проявления диссоциации центральной нервной системы в цикле бодрствование-сон у млекопитающих. Журн эвол биохим физиол. 2003;39:618-24.
49. Оганесян ГА, Карманова ИГ, Шустин ВА, Корзнев АВ, Арестова МВ. Эволюционно-диссолюционный анализ цикла бодрствование-сон при болезни Жилия де ла Туретта. Журн эвол биохим физиол. 1996;32:478-87.
50. Орбели ЛА. Вопросы эволюционной физиологии. Архив биол наук. 1941;41(1):43-55.
51. Орбели ЛА. Эволюционный принцип в применении к физиологии центральной нервной системы. Усп совр биол. 1942;15(3):257-72.
52. Павлов ИП. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1951.
53. Павлов ИП, Петрова МК. К физиологии гипнотического состояния собаки. В кн.: Павлов ИП. Полн. собр. соч. Т. 3. Кн. 2. М.-Л.; 1951. с. 133-47.
54. Поленов АЛ, Константинова МС, Гарлов ПЕ. Гипоталамо-гипофизарный нейроэндокринный комплекс. Основы современной физиологии (нейроэндокринология) Ч. 1. (Кн. 1). СПб.; 1993. с. 139-87.
55. Раевский ВВ. Формирование основных медиаторных систем головного мозга. В кн.: Нейроонтогенез. М.: Наука; 1985. с. 199-243.
56. Региня ЛА. Зеркало памяти. СПб.: Агрограф; 2004.
57. Северцов АН. Современные задачи эволюционной теории. М; 1914.
58. Хомутецкая ОЕ, Аристакесян ЕА, Сапожкова ГГ. Влияние кишечного экстракта, выделенного из тонкой кишки зимоспящего арктического суслика *Citellus undulatus* Pallas на формы покоя первичного сна и гипобיוза травяной лягушки. В кн.: Эволюционные аспекты гипобюоза и зимней спячки. Л.; 1986. с. 100-4.
59. Шапиро БИ, Карманова ИГ. Влияние ритмического света на нейросекрецию супраоптического и паравентрикулярного ядер переднего гипоталамуса. В кн.: Нейросекреторные элементы и их значение в организме. М.-Л.: Наука; 1964. с. 232-5.
60. Элиава МИ, Аристакесян ЕА. Эффекты шестичасовой тотальной депривации сна на цикл бодрствование-сон крыс в разные сроки онтогенеза. Журн эвол биохим физиол. 1998;(2):202-11.

Общий список литературы/List of references

1. Aristakesyan YeA. [Neurological characterization of the forms of the resting state of the primordial sleep and parabiosis in the frog *Rana temporaria*]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 1986;22:475-81. (In Russ.)
2. Aristakesyan YeA. [Analysis of the hypothalamic mechanisms of cold-induced hypobiosis regulation in the frog *Rana temporaria*]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 1992;28:38-44. (In Russ.)
3. Aristakesyan YeA. [Comparative neurophysiological analysis of the sleep-wakefulness cycle in the early postnatal ontogenesis of rats and guinea pigs]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 1997;33:622-9. (In Russ.)
4. Aristakesyan YeA. [The formation of the sleep-wakefulness cycle in Wistar rats genetically predisposed to catalepsy]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 1997;33:169-76. (In Russ.)
5. Aristakesyan YeA. [Phylo- and ontogenetic parallels of the effects of sleep deprivation]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 1999;35:389-95. (In Russ.)
6. Aristakesyan YeA. [The neurophysiological manifestations of the operation of the activating systems of the brain in one month-old rats under stressful conditions]. In: Son i Trvozhnost'. Rostov-on-Don: Yuzhnyi Nauchnyi Tsentr RAN; 2008. P. 202-16. (In Russ.)

7. Aristakesyan YeA. [The evolutionary aspects of interactions between sleep and stress: A phylo-ontogenetic approach]. *Zhurn Evol Biokhim Fiziol.* 2009;55:598-611. (In Russ.)
8. Aristakesyan YeA, Vatayev SI. [The development of thermoregulation and sleep phases during the early ontogenesis in rats]. *Zhurn Evol Biokhim Fiziol.* 1993;29:53-9. (In Russ.)
9. Aristakesyan YeA, Karmanova IG. [Effects of six-hours stimulation with light on the sleep-wakefulness cycle during different stages of ontogenesis]. *Zhurn Evol Biokhim Fiziol.* 1998;34:510-15. (In Russ.)
10. Aristakesyan YeA, Karmanova IG. [The effects of stimulation with light on the sleep-wakefulness cycle in the frog *Rana temporaria*]. *Zhurn Evol Biokhim Fiziol.* 2007;43:176-81. (In Russ.)
11. Aristakesyan YeA, Karmanova IG. [Some examples of the recapitulation of the phylogenetic periods of sleep-wakefulness cycle development in the ontogenesis of mammals]. *Zhurn Evol Biokhim Fiziol.* 1998;34:492-501. (In Russ.)
12. Aristakesyan YeA, Karmanova IG. [The development of the activated phase of sleeping in phylo- and ontogenesis]. *Zhurn Evol Biokhim Fiziol.* 1995;31:346-65. (In Russ.)
13. Aristakesyan YeA, Kuzik VV, Makina DM, Oganeyan GA. [Sleep-wakefulness cycle and the hypothalamo-pituitary neurosecretory system of rat pups upon photostimulation]. *Zhurn Evol Biokhim Fiziol.* 2006;42:244-53. (In Russ.)
14. Astvatsaturov MI. *Uchebnik Nervnykh Bolezney.* Moscow-Leningrad: Biomedgiz; 1939. (In Russ.)
15. Belekova MG. *Talamo-Kortikalnaya Sistema Reptiliy (Afferentnaya Organizatsiya Mezhsentralnye Vzaimootnosheniya i Filogeneticheskaya Interpretatsiya).* Leningrad; 1997. (In Russ.)
16. Beritashvili MG. *Ob Osnovnykh Formakh Nervnoy i Psikhicheskoy Deyatelnosti.* Moscow-Leningrad: Izdatelstvo AN SSSR; 1947. (In Russ.)
17. Bekhterev VM. *Obschaya Diagnostika Bolezney Nervnoy Sistemy.* Ch. 1, Ch. 2. Saint Petersburg; 1911, 1915. (In Russ.)
18. Vatayev SI. [Neurophysiological analysis of the forms of wakefulness and rest in diurnal cycles of the toad *Bufo bufo* and the frog *Rana temporaria*]. *Zhurn Evol Biokhim Fiziol.* 1990;26:199-206. (In Russ.)
19. Voyno-Yasenetskiy AV. *Otrazheniye Evoliutsionnykh Zakonomernostey v Eksperimentalnoy Reaktsii Zhivotnykh na Deystviye Vysokogo Partitsialnogo Davleniya Kisloroda.* Moscow-Leningrad: 1958. (In Russ.)
20. Voyno-Yasenetskiy AV. *Pervichnye Ritmy Vozbuzhdeniya v Ontogeneze.* Leningrad: Nauka; 1947. (In Russ.)
21. Davidenkov SN. *Evoliutsionno-Geneticheskiye Problemy v Nevropatologii.* Leningrad: Medgiz; 1947. (In Russ.)
22. Darwin Ch. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life,* 1859. (In Russ.)
23. Ivanov KP. *Osnovy Energetiki Organizma. T. 1. Obschaya Energetika, Teploobmen i Teploregulirovaniya.* Leningrad; Nauka; 1990. (In Russ.)
24. Karamyayn AI. [Regularities in recapitulation and the functional evolution of the brain]. *Uspekhi Fiziol Nauk.* 1987;18:39-48. (In Russ.)
25. Karamyayn AI. *Evoliutsiya Konechnogo Mozga Pozvonochnykh.* Leningrad: Nauka; 1976. (In Russ.)
26. Karmanova IG. [Novelties about the specifics of sleep and the organization of sleep-wakefulness cycle of cold-blooded vertebrates]. *Zhurn Evol Biokhim Fiziol.* 1996;32:511-35. (In Russ.)
27. Karmanova IG. [The primordial sleep of vertebrates and its role in the genesis of hypobiosis and winter hibernation of mammals]. *Zhurn Evol Biokhim Fiziol.* 1984;20:49-52. (In Russ.)
28. Karmanova IG. *Fotogennaya Katalapsiya: K Evoliutsii, Fiziologii i Klinike Tsentralnogo Ugneteniya Dvigatelnoy Funktsii.* Leningrad: Nauka; 1964. (In Russ.)
29. Karmanova IG. *Chto My Znayem o Proiskhozhdenii Tsykla Bodrstvovaniye-Son i Prichinakh Yego Nwrusheniy (Nauchno-Populiarnye Ocherki).* Saint Petersburg: Nauka; 1998. (In Russ.)
30. Karmanova IG. *Evoliutsiya Sna: Etapy Formirovaniya Tsykla "Bodrstvovaniye-Son" v Riadu Pozvonochnykh.* Leningrad: Nauka; 1997. (In Russ.)
31. Karmanova IG, Aristakesyan YeA, Shilling NV. [Neurophysiological analysis of the hypothalamic mechanisms of regulation of primordial sleep and hypobiosis]. *Dokl Akad Nauk SSSR.* 1987;294(1):245-8. (In Russ.)
32. Karmanova IG, Belich AI, Pastukhov YuF, Chepkasov IYe. [Sleep cycle transformation into the forms of resting state upon falling of arctic suslik (*Citellus undulatus* Pallas) into hibernation]. *Zhurn Evol Biokhim Fiziol.* 1983;19:78-83. (In Russ.)
33. Karmanova IG., Kolayeva SG, Kramarova LI et al. [The effect of an extract from the intestine of suslik (*Citellus undulatus* Pallas), which hibernates in winter, on the forms of the resting state of the primordial sleep of mammals]. *Zhurn Kriobiol Kriomed AN USSR.* 1984;15:36-40. (In Russ.)
34. Karmanova IG., Oganeyan GA. *Fiziologiya i Patologiya Tsykla Bodrstvovaniye-Son: Evoliutsionnye Aspekty.* Saint Petersburg; 1994. (In Russ.)

35. Karmanova IG, Oganessian GA, Khomutsetskaya OYe, Bofoslovskiy MM, Aristakesyan YeA. [The significance of phylo- and ontogenetic studies of sleep-wakefulness cycle for understanding sleep pathologies]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 1991;27:608-19. (In Russ.)
36. Karmanova IG, Popova DI, Khomutsetskaya OYe et al, [Histochemical determination of RNA and protein in the brain during the primordial sleep of the frog and the intermediate sleep of the turtle]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 1984;20:294-8. (In Russ.)
37. Karmanova IG, Razumov VM, Yakhno NN. [Development of the evolutionary principles of the sissonition analysos of disintegration of sleep-wakefulness cycle]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 1987;23:133-40. (In Russ.)
38. Karmanova IG, Safarov KhM, Nuritdinov EN. Son, Spiachka i Uslovnoreflektotnaya Deyatelnost (Evolutsionnyy i Ekologicheskiy Aspekty) Uchebnoye Posobiye po Spetskursu Ch I. Dushanbe; 1989. (In Russ.)
39. Karmanova IG, Safarov KhM, Nuritdinov EN. Son, Spiachka i Uslovnoreflektotnaya Deyatelnost Uchebnoye Posobiye po Spetskursu Ch II. Dushanbe; 1990. (In Russ.)
40. Karmanova IG, Khomutsetskaya OYe, Shilling NV. [Comparative physiological analysis of the evolution of sleep and the mechanisms of its regulation]. Uspekhi Fiziol Nauk. 1981;12:3-20. (In Russ.)
41. Kolpakov VG. Katatoniya u Zhivotnykh: Genetika, Neyrofiziologiya, Neyrokimiya. Novosibirsk: Nauka; 1990. (In Russ.)
42. Krol MB. Nevropatologicheskiye Sindromy. Moscow-Leningrad: Biomedgiz; 1933. (In Russ.)
43. Krol MB, Fedorova YeA. Osnovnye Nevropatologicheskiy Sindromy. Moscow: Meditsyna; 1966. (In Russ.)
44. Levin YaM. Deprivatsiya Sna. In: Somnologiya i Meditsyna Sna Izbrannye Lektsii. Moscow: Medforum; 2013. P. 111-37. (In Russ.)
45. Mukhametov LM. [Comparative physiology of mammals]. Itogi Nauki i Tekhniki (Fiziologiya Zhivotnykh). 1986;31:111-30. (In Russ.)
46. Oganessian GA, Aristakesyan YeA, Romanova IV et al. [The issues of the evolution of sleep-wakefulness cycle. Part 1: Neurophysiological aspects]. Biosfera. 2011;3:514-30. (In Russ.)
47. Oganessian GA, Aristakesyan YeA, Eliava MI et al. [Morphofunctional analysis of the effect of a short-term sleep deprivation on sleep-wakefulness cycles in young and adult rats]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 2002;38:232-39. (In Russ.)
48. Oganessian GA, Aristakesyan YeA, Karmanova IG, Yevsiukova II. [Manifestations of dissolution of the central nervous system in the course of sleep-wakefulness cycle in mammals]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 2003;39:618-24. (In Russ.)
49. Oganessian GA, Karmanova IG, Shustin VA, Korzenev AV, Arestova MV. [Evolutionary-dissolutionary analysis of sleep-wakefulness cycle upon Tourette syndrome]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 1996;32:478-87. (In Russ.)
50. Orbeli LA. [Issues in evolutionary physiology]. Arkhiv Biol Nauk. 1941;41(1):43-55. (In Russ.)
51. Orbeli LA. [Evolutionary principles as applied to physiology of the central nervous system]. Uspekhi Sovr Biol. 1942;15(3):257-72. (In Russ.)
52. Pavlov IP. Lektsii o Rabote Bolshikh Polushariy Golovnogo Mozga. Moscow-Leningrad: Izdatelstvo AN SSSR; 1951. (In Russ.)
53. Pavlov IP, Petrova MK. [On physiology of the hypnotic state in dogs]. In: Pavlov IP. Polnoye Sobraniye Sochineniy T 3 Kn 2. Moscow-Leningrad: 1951. P. 13-147. (In Russ.)
54. Polenov AL, Konstantinova MS, Garlov PYe. Gipotalamo-Gipofizarniy Neuroendokrinnyy Kompleks. In: Osnovy Sovremennoy Fiziologii (Neuroendokrinologiya) Ch 1 (Kn 1). Saint Petersburg; 1994. P. 139-187. (In Russ.)
55. Rayevskiy VV. [Development of the principal mediator systems of the brain]. In: Neyroontogenez. Moscow: Nauka; 1985. P. 199-243. (In Russ.)
56. Reginia LA. Zerkalo Pamiati. Saint Petersburg: Agrograf; 2004. (In Russ.)
57. Severtsov AN. Sovremennye Zadachi Evolutsionnoy Teorii. Moscow; 2014. (In Russ.)
58. Khomutsetskaaya OYe, Aristakesyan YeA, Sapozhkova GG. [The effects of an intestinal extract obtained from the thin intestine of the hibernating arctic suslik *Citellus undulatus Pallas* on the forms resting state and hypobiosis of the brown frog]. In: Evolutsionnye Aspekty Gipobioza i Zimney Spiachki. Leningrad; 1986. P. 100-4. (In Russ.)
59. Shapiro BI, Karmanova IG. [The effect of rhythmic illumination on neurosecretion in the supraoptic and paraventricular nuclei of the anterior hypothalamus]. In: Neyrosekretornye Elementy i Ikh Znachenie v Orhanizme. Moscow-Leningrad: Nauka; 1964. P. 232-5. (In Russ.)
60. Eliava MI, Aristakesyan YeA. [Effects of six-hours total sleep deprivation on sleep-wakefulness cycle in rates at different periods of ontogenesis]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 1998;(2):202-11. (In Russ.)
61. Alisson N, Cocchetti DV. Sleep in mammals: ecological and constitutional correlates. Science. 1976;194:732-34.
62. Allison T, Van Twyver H, Goff WR. Electrophysiological studies of the echidna, *Tachyglossus*

- aculeatus. I. Waking and sleep. *Arch Ital. Biol.* 1972;110(2):145-84.
63. Campbell SS, Tobler I. Animal sleep. Review of sleep duration across phylogeny. *Neurosci Biobehav Rev.* 1984;8:268-300.
 64. Balzamo E, Dradley JM, Dradley DM et al. Sleep ontogeny in the chimpanzee from birth to 2 month. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1972;33:41-6.
 65. Frank M, Heller HC. The ontogeny of mammalian sleep: a reappraisal of alternative hypotheses. *J Sleep Res.* 2003;(12):25-34.
 66. Frederick AL, Stanwood GD. Developing brain as an endocrine organ secretion of dopamine. *Dev Neurosci.* 2009;31:7-22.
 67. Hobson JA. Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature.* 2005;437:1254-6.
 68. Inoue S. Behavioral versus telencephalic sleep. *WFSRS Newslett.* 1995;4:11-2.
 69. Jackson JH. On the anatomical, physiological and pathological investigation of epilepsies. *West Riding Lunatic Asylum Med Rep.* 1873:315-339.
 70. Jackson JH. On evolution and dissolution of the nervous system. 1884. In: *Hierarchies in neurology. A reappraisal of a Jacksonian concept.* London, Berlin: Springer Verlag; 1989.
 71. Jackson JH. Study of convulsions. *Tr St Andrews Med Grad Assoc.* 1870;3(1):1-45. In: *Selected writing of J.H. Jackson. Vol.1. On Epilepsy and Epileptic Form Convulsions.* London: Hodder & Stoughton, 1931. P. 8-36.
 72. Jouvet M. How sleep was dissociated into two stages: telencephalic and rhombencephalic sleep? *Arch Ital Biol.* 2004;142(4):317-26.
 73. Jouvet M. Telencephalic and rhombencephalic sleep in the cat. In: *The Nature of Sleep.* London; 1961. P. 188-206.
 74. Jouvet-Mounier D, Astic L, Lacote D. Ontogenesis of sleep in rat, cat, and quinea pig during the first postnatal month. *Dev Physiol.* 1969;2:216-39.
 75. Karmanova IG. *Sleep Evolution and Disorders.* N-Y., Oxford: Univ Press Amer Inc.; 1999.
 76. Karmanova IG. *Stages of Sleep Evolution. Stages of Wakefulness-Sleep Cycle in Vertebrates.* Basel: Karger; 1982.
 77. Lesku JA, Roth TC 2d, Amlaner CJ, Lima SL. A phylogenetic analysis of sleep architecture in mammals: the integration of anatomy, physiology, and ecology. *Am Nat.* 2006;168:441-53.
 78. Libourel P-A, Herrel A. Sleep in amphibians and reptiles: review and preliminary analysis of evolutionary patterns. *Biol Rev Cambridge Philos Soc.* 2016;91:833-66.
 79. Lyamin OI, Manger PR, Ridgway SH et al. Cetacean sleep: an unusual form of mammalian sleep. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:1451-84.
 80. Meddis R. The evolution of sleep. In: Mayes A. (Ed.) *Sleep Mechanisms and Functions in Human and Animal – An Evolutionary Perspective.* Berkshire:Van Nostrand Reinhold; 1983. P. 57-106.
 81. Nicol SC, Andersen NA, Phillips NH, Berger RJ. The echidna manifests typical characteristics of rapid eye movement sleep. *Neurosci Lett.* 2000;283:49-52.
 82. Owen R. *On the Archetype and Homologies of the Vertebrate Skeleton.* London; 1847.
 83. Parmeggiani PL. Interaction between sleep and thermoregulation an aspect of the control of behavioral states. *Sleep.* 1987;10(5):426-35.
 84. Rattenborg NC, Amlaner CJ, Lima SL. Unilateral eye closure and interhemispheric EEG asymmetry during sleep in the pigeon (*Columba livia*). *Brain Behav Evol.* 2001;58:323-32.
 85. Rattenborg NC, Amlaner CJ. Phylogeny of sleep. In: Lee-Chiong T, Sateia M, Carskadon M. (Eds.) *Sleep Medicine.* Philadelphia; 2002. P. 7-22.
 86. Rattenborg NC. Evolution of slow-wave sleep and palliopallial connectivity in mammals and birds: a hypothesis. *Brain Res Bull.* 2006;69:20-9.
 87. Rial RV, Nicolau MC, Gamundi A et al. The trivial function of sleep. *Sleep Med Rev.* 2007;11:311-25.
 88. Siegel JM, Manger PR, Nienhuis R et al. Monotremes and the evolution of rapid eye movement sleep. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1998;353:1147-57.
 89. Siegel JM. Do all animals sleep? *Trends Neurosci.* 2008;31:208-13.
 90. Steriade M, Mc Carley RW. *Brainstem control of wakefulness and sleep.* . N-Y.: Plenum Press: 2001.
 91. Steriade M. The corticothalamic system in sleep. *Front Biosci.* 2003;8:d878-d899.
 92. Vasilescu E. Phylogenetic and general remarks on sleep. *Rev Roum Morphol Embriol Physiol.* 1983;209:17-25.
 93. Verley R, Garma L. The criteria of sleep stages during ontogeny in different animal species. In: *The Experimental Study of Human Sleep: Methodological Problems.* Amsterdam; 1975. P. 109-25.
 94. Voorn P, Kalsbeek A, Jorritsma-Byham B, Groenewegen HJ. The pre- and postnatal development of the dopaminergic cell groups in the ventral mesencephalon and the dopaminergic innervation of the striatum of the rat. *Euroscience.* 1988;25:857-87.
 95. Walker LW, Berger RJ. A polygraphic study of the tortoise, *Testudo denticulate*. *Brain Behav Evol.* 1973;8:453-67.
 96. Webb WB, Agnew HW. Sleep stage characteristics of long and short sleepers. *Science.* 1970;168:146-47.
 97. Zepellin H, Rechtshaffen A. Mammalian sleep, longevity and energy metabolism. *Brain Behav Evolution.* 1974;10:425-70.