

ВКЛАД ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ В РАЗВИТИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ СОМНОЛОГИИ. К 90-ЛЕТИЮ ОСНОВАТЕЛЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ШКОЛЫ ЭВОЛЮЦИОННОЙ СОМНОЛОГИИ И.Г. КАРМАНОВОЙ (1925–2005)

Г.А. Оганесян, Е.А. Аристакесян*, Е.С. Титков,
Н.Н. Жерновая

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

* Эл. почта: aristak@hotmail.ru

Статья поступила в редакцию 20.07.2015; принята к печати 28.08.2015

В результате анализа нарушений сна у пациентов с каталептическим синдромом шизофрении, нарколепсией и болезнью Жюль де ля Туретта, когда проявляются формы сна, типичные для пойкилотермных позвоночных, И.Г. Карманова предложила эволюционно-диссолюционный подход к анализу сна. Он помогает не только определить характер нарушений ЦБС, но и проанализировать связанные с ним патогенетические механизмы нарушений центральной нервной системы. Кроме того, на основании исследований формирования биоэлектрической активности сна в онтогенезе новорожденных крыс были выделены периоды, соответствующие уровням морфологического и функционального развития нервной системы в филогенезе позвоночных.

Ключевые слова: цикл бодрствование-сон, нервно-психическая патология, эволюция и диссолюция.

THE CONTRIBUTION OF EVOLUTIONARY PHYSIOLOGY TO CLINICAL SOMNOLOGY

Dedicated to the 90th anniversary I.G. Karmanova (1925–2005),
the founder of the Russian school of evolutionary somnology
G.A. Oganesyanyan, Ye.A. Aristakesyan, Ye.S. Titkov, N.N. Zhernovaya

Based on an analysis of sleep disorders in patients with the cataleptic syndrome of schizophrenia, narcolepsy, and Gilles de la Tourette disease, which feature disturbed sleep-wakefulness cycle (SWC) characterized by manifestations of ancient forms of sleep typical of poikilothermic vertebrates, I.G. Karmanova proposed an evolutionary-dissolutionary approach to analysis of sleep disorders. The approach is useful in diagnosing SWC pathology, as well as in defining the associated pathogenetic mechanisms of central nervous system (CNS) disorders. Based on studies of sleep-associated bioelectric activity in neonatal rats, the development of the activity may be divided into three periods that correspond to the levels development of CNS structure and function in the evolution of vertebrates.

Keywords: sleep-wakefulness cycle, the neuro-psychic pathology, evolution and dissolution.

Основоположник отечественной эволюционной сомнологии Ида Гавриловна Карманова (1925–2005) с самого начала своей творческой деятельности проявила внимание к изучению механизмов развития патологических процессов у человека в клинике, руководимой видным неврологом С.Н. Давиденковым. Продолжая свою работу в Институте экспериментальной медицины под руководством Д.С. Бирюкова, И.Г. Карманова приступила к экспериментальному изучению каталепсии, заложив в основу этих исследований эволюционную теорию Л.А. Орбели [12]. При этом она использовала все четыре метода изучения эволюции живых систем (сравнительно-физиологический, онтогенетический, экспериментальные воздействия и клинические исследования), предложенных Орбели. На базе исследований сна у пойкилотермных позвоночных у рыб и амфибий было выделено три формы покоя: дневная – каталепсия, сумеречная – кататония, ночная – катаплексия [7, 8]. В дальнейшем эти формы покоя рассматрива-

лись как формы проявления «первичного сна», или «протосна». На уровне рептилий формируется «промежуточная форма» сна, а у теплокровных (птицы и млекопитающие) сон представлен двумя фазами сна – медленноволновой (МФС) и быстроволновой (БФС).

Согласно представлениям И.Г. Кармановой, суточному циклу бодрствование-сон (ЦБС) принадлежит особая роль в интеграции деятельности центральной нервной системы (ЦНС) и организма в целом, поэтому нарушения ритма ЦБС могут служить ранним индикатором здоровья человека [7, 9]. Изучение нарушений ЦБС при различных формах патологии ЦНС всегда являлось одним из первостепенных вопросов неврологической и психиатрической практики. Как отмечал А.В. Войно-Ясенецкий, именно в суточном ЦБС, при переходе от бодрствования ко сну, можно наблюдать проявления диссолюции ЦНС, то есть явление филогенетически более древних форм функционирования [4].

Идея об отражении эволюционного процесса реакциями организма на повреждение, проявляющимися в формах активности, свойственных пройденным этапам филогенеза и онтогенеза, принадлежит видному отечественному эволюционисту А.И. Карамяну [5, 6]. Для того чтобы «выяснить пути возникновения, развития и становления трех, высших уровней интеграции: палео-, архи- и неокортикальный», он объединил три направления исследований: физиологический, морфологический и биологический. А.И. Карамян был первым, кто убедительно продемонстрировал важнейший эволюционный принцип формирования ЦНС, согласно которому «...развитие мозга совершается от диффузных неспециализированных форм функционирования к специализированным формам структурной и функциональной организации». Значение этого принципа трудно переоценить, когда речь идет о трактовке фактов (симптомов и синдромов), наблюдаемых при заболеваниях ЦНС и сопутствующих им нарушениях ЦБС.

Исследуя патологию ЦБС, И.Г. Карманова базировалась на представлениях А.В. Войно-Ясенецкого о послыном обнажении эволюционно сложившихся координирующих центральных нервных механизмов интеграции сна [3]. При воздействии повышенного давления кислорода на организм холодного- и теплокровных позвоночных А.В. Войно-Ясенецкий обнаружил такое обнажение на гипоталамическом уровне, когда оно 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 обнажения до уровня стволовых и спинальных образований приводило к развитию судорожных реакций у животных. Этот тип расслоения он назвал «расслоением по эпилептоидному типу».

Изучение цикла бодрствование-сон у крыс с наследственной предрасположенностью к каталепсии показало, что распределение бодрствования и сна в течение суток у этих крыс (ГК) сходно с таковым у лабораторных крыс линии Вистар [7, 9]. Однако электрограммы (ЭГ) мозговых структур у крыс ГК при засыпании отличались от картин ЭГ, типичных для поверхностной стадии МФС крыс линии Вистар с доминированием веретенообразной активности волн из α - или β_1 -диапазонов. Амплитуда регистрируемых колебаний или превышала амплитуду соседних участков ЭГ, или мало отличалась от них. Частота появления веретен составляла обычно один раз в 3–5 с. Такая веретенообразная активность наблюдалась у крыс с ГК во время спокойного бодрствования на фоне кратковременных эпизодов застываний животных в течение 5–15 с. В указанные периоды доминирования веретенообразной альфаподобной активности у крыс поведенчески явственно проявлялось каталептоидное состояние, которое сопровождалось развитием пластического тонуса скелетных мышц.

По данным И.Г. Кармановой, полученным при исследовании механизмов естественно развивающейся каталепсии у представителей холоднокровных и у птиц как одной из форм проявления пассивно-охранительного поведения, появление данного состояния у млекопитающих обусловлено снижением активности филогенетически более молодой таламо-кортикальной системы регуляции и проявлением активности

филогенетически более ранней – гипоталамо-палео-кортикальной системы регуляции. Электрографически каталептоидное состояние у холоднокровных и у птиц, как правило, сопровождается альфа-подобной активностью. Появление у млекопитающих признаков этой переходной стадии, названной каталептической (КС), стало рассматриваться как проявление формы нервной деятельности, сформировавшейся на более ранних этапах эволюции и наблюдающейся в норме до млекопитающих. На основании этого был сделан вывод, что в основе нарушений ЦБС у крыс ГК лежат те же механизмы, что и в основе развития самого каталептоидного состояния, а именно – снижение активности таламо-кортикальной и повышение активности гипоталамо-палео-кортикальной системы регуляции нервной деятельности.

Значительным вкладом И.Г. Кармановой в эволюционную физиологию сна являются также работы по изучению формирования цикла бодрствование-сон у млекопитающих в онтогенезе. Одной из таких важных работ стало изучение особенности формировать цикл бодрствование-сон в онтогенезе у крыс [1, 15]. В работе изучали изменения спектров ЭЭГ и корреляционных отношений между структурами головного мозга во время сна в разные сроки онтогенеза. Эти данные сопоставляли с литературными данными о морфологических и функциональных изменениях ЦНС, в частности, с данными по становлению нейрональной активности и созреванию медиаторных систем головного мозга в те же сроки. На основании этих исследований в формировании биоэлектрической активности сна у новорожденных крысят можно выделить три периода, каждому из которых соответствует свой уровень морфологического и функционального развития ЦНС.

Первый период (первые 7–10 дней) у крысят между поведенческими состояниями бодрствования (Б), спокойного сна (СС) и активного сна (АС) нет электрофизиологически достоверных различий, то есть у крысят наблюдается *недифференцированный сон* (межнейрональные связи отсутствуют). У них в этот период развития в биоэлектрической активности головного мозга нет достаточной синхронизации ЭЭГ в исследованных структурах, а также нет выраженной пространственно-временной синхронизации между ЭЭГ этих структур при переходе из бодрствования в спокойный сон. Эти данные подтверждаются как морфологическими, так и функциональными исследованиями: низким уровнем дифференцировки нейрональных структур и недостаточно развитыми процессами нейрхимического взаимодействия нейронов головного мозга.

Второй период (конец 2-й недели – начало 3-й недели) – *частично дифференцированный сон* – начало процесса синхронизации ЭЭГ коры головного мозга (обусловленное началом формирования внутрикорковых межнейронных связей, появлением стабильного эпизодического характера фоновой активности и влиянием контроля подкорковых структур на нейроны неокортекса, которые и обеспечивают их когерентную деятельность. Здесь помимо норадренергической системы начинает функционировать серотонинергическая медиаторная система). В этот период наступают качественные изменения. Возникают статистически значимые различия при смене

фаз сна как спектров ЭЭГ, так и кросскорреляционных коэффициентов между структурами, что говорит о начале созревания процесса синхронизации ЭЭГ и пространственно-временной регуляции биоэлектрической активности между структурами.

Третий период (30-й день) – *дифференцированный сон* – дополнительно к эффекту синхронизации ЭЭГ коры головного мозга появляется пространственно-временная синхронизация ЭЭГ между исследованными структурами, что создает четкое разделение сна на фазы. В этот период устанавливается непрерывный характер нейрональной фоновой активности и появляются нейроны с групповой активностью, а также выявляются тормозные реакции в неокортексе, обусловленные формированием внутрикорковых сетей с вовлечением тормозных интернейронов [2]. Кроме того, добавляется контроль со стороны всех трех медиаторных систем: норадренергической, холинергической и серотонинергической.

Электрофизиологические характеристики сна у крыс в раннем онтогенезе в сопоставлении с морфологическими и функциональными изменениями ЦНС создают картину аналогичных изменений в ЦНС, происходящих в ходе эволюции в значительно больший промежуток времени только за более короткий срок и проявляют те закономерности развития ЦНС млекопитающих, которые в ходе эволюции проходят постепенно и потому плохо заметны. Так сравнительный электрофизиологический анализ различных форм сна в онтогенезе расширяет наши представления о характере биоэлектрических процессов во время сна и тем самым способствует пониманию его механизмов [1, 15].

Исследования по изучению нарушений ЦБС у животных были продолжены в клинике на людях. Изучались полисомнограммы ночного сна у больных с редкими психическими патологиями, такими как большая кататоническая формой шизофрении и болезнью Жюли де ля Туретта как одной из форм аффективных расстройств ЦНС, нарколепсии.

Особый интерес представляют исследования ЦБС у больных с кататонической формой шизофрении. Эта форма соединяет в себе нарушения высших психических функций (сознания, мышления, восприятия, памяти, внимания, воли), патологию мотиваций и эмоционального реагирования, а также нарушения мышечного тонуса. Все это предполагает значительные нарушения в суточном ритме ЦБС.

Анализ результатов исследования ЦБС больных хронической злокачественной кататонической формой шизофрении в свете известных представлений о фило- и онтогенезе сна позволил констатировать наличие «диссолюции» систем интеграции ЦБС и у этих больных [7, 9–11]. К числу очевидных проявлений диссолюции можно 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.

Особенности описанных в работе данных о характере сна больных кататонической формой шизофрении по своим физиологическим характеристикам далеки от истинного сна здорового человека, но они вполне сопоставимы с фундаментальной формой покоя, характерной для проявлений ЦБС у животных с низким уровнем развития ЦНС, когда поведенческие состояния формируют морфологически незрелые образования мозга. В таких случаях можно говорить о функциональном возврате поведения человека от высшей, во многом социально обусловленной ритмики (цикла бодрствование-сон) к низшим биологическим формам ритмического поведения (цикл активность-покой). По сути мы наблюдаем если не полный, то значительный распад ЦБС и переход большого организма на уровень физиологической 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.

Максимального развития лимбическая система мозга достигла в процессе эволюции у человека. Образование именно этой системы являются одними из ключевых в обеспечении таких психических функций, как память, восприятие, мышление, эмоции. Лимбические структуры имеют обширные анатомо-функциональные связи с образованиями мозга, регулирующими циркадные ритмы. В связи с этим морфологические или функциональные поражения структур лимбической системы приводят к частичной или полной дисфункции циркадной ритмики. Здесь уместно вспомнить также о схеме сопряжения функциональных состояний организма с доминированием влияний конечного, межучного и стволового отделов мозга [2]. Согласно этой, в значительной степени условной, схеме в бодрствовании доминируют телэнцефальные влияния, в стадиях МФС – диэнцефальные, а в стадиях БФС – бульбарные. Эта схема соответствует представлениям о пяти критических этапах развития ЦНС [5, 6], согласно которым для бесчерепных характерен спинномозговой уровень интеграции; для круглоротых – мезэнцефало-бульбарный; для рыб – мозжечково-среднемостовой; для амфибий и рептилий – диэнцефало-телэнцефальный, а для млекопитающих – неокортикальный уровень интеграции. В обсуждаемых нами случаях патологии 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 автоматизма.

Как следует из приведенных выше фактов и рассуждений, «шизофрения», в том числе ее кататоническая форма, приводит к грубой функциональной дезинтеграции ЦБС с формированием недифференцированных состояний, сопоставимых с ранними этапами эволюционного становления ритмической деятельности организма или с ранними этапами развития этих функций в онтогенезе человека. Эволюционный подход в данном случае позволил не только понять генез дисфункции циркадной ритмики, но и

определить пути исследования ранних отклонений в становлении циркадного ритма ЦБС до развития клинических психопатологических проявлений. Этот подход к изучению состояний в континууме бодрствование-сон при различных заболеваниях головного мозга делает возможным не только оценить степень дисфункции мозга, но и определить ранние критические периоды формирования патологического процесса и тем самым выявить патогенетические факторы нарушений как самого ЦБС, так функционирования ЦНС и организма в целом.

На основе изучения ЦБС у больных нарколепсией И.Г. Кармановой был внесен существенный вклад в понимание патогенетических факторов нарколепсии [16, 17]. Уже хорошо известно, что в основе данной патологии лежит глубокая дисфункция орексинергических структур латерального гипоталамуса [18]. Предполагалось, что характерные для данного заболевания кратковременные приступы катаплексии (полное падение тонуса скелетной мускулатуры) связаны с нарушениями активности ретикулярной формации бульбарного отдела головного мозга, нисходящая импульсация которого обладает тормозным влиянием на мышечный тонус. В связи с имеющимися данными об органических изменениях структуре серого вещества дна III желудочка мозга и Сильвева водопровода было предположено наличие очага стационарного возбуждения на уровне среднего и продолговатого мозга. У таких больных отмечается также чрезвычайная слабость внутреннего коркового торможения, что исключает возможности подавления возбуждения в ретикулярных клетках (приступ катаплексии усиливается при попытке больного подавить его). Исследования сна у этих больных показали, что их сон начинается с активации в виде проявлений БФС. У них отмечаются «смешанные стадии», представляющие сочетание компонентов МФС и БФС. Кроме этого, имеет место увеличение первой стадии МФС и уменьшение его третьей и четвертой стадий – дельта-сна. Число движений во сне у этих больных достоверно увеличено, особенно в глубоких стадиях МФС и в БФС. У больных нарколепсией выявляются также два типа микроактиваций: в виде десинхронизированной низкоамплитудной ЭЭГ-активности и высокоамплитудной высокочастотной активности, которая сравнима с паттерном древней формы активации, возникающей на фоне сна амфибий и рептилий и которая отсутствует у млекопитающих в норме. У теплокровных на фоне сна после перенесенного стресса также могут проявляться эти древние формы активации. У больных нарколепсией отмечено проявление подобных микроактиваций во всех стадиях сна, особенности велико их число во второй, четвертой стадиях МФС и в БФС, что свидетельствует о сохранении активационных влияний со стороны восходящей ретикулярной активирующей системы на фоне МФС. Следует подчеркнуть, что у этих же больных отмечалось 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 регуляции, инициации БФС.

Обычно у больных нарколепсией в полисомнограмме отмечается высокий пик мощности волн 8–12 Гц, при этом заметно снижается мощность медленных волн тета- и дельта-диапазонов. Учитывая данные об обусловленности появления альфа-подобных колебаний у низших позвоночных активностью структур переднего гипоталамуса, И.Г. Карманова полагала, что у больных нарколепсией во время сна доминирует активность не таламо-кортикальной системы интеграции сна, а более древней гипоталамо-палео-кортикальной системы, включающей обонятельные отделы древней коры и архикортекс.

Глубокие нарушения сна были обнаружены и при других редких психических патологиях. Работу по изучению ночного сна при болезни Жилия де ля Туретта как одной из форм аффективных расстройств ЦНС были осуществлены И.Г. Кармановой с сотрудниками на базе клинической больницы РАН совместно с психоневрологическим Институтом им. В.М. Бехтерева [14]. Цель работы состояла в исследовании ночного сна у больных с данной патологией, в клинической картине которой наряду с неврологическими расстройствами имеют место и психические нарушения эмоционально-мнестического характера. Было показано, что здесь имеют место нарушения глубокой стадии МФС. В структуре сна преобладали поверхностные первая и вторая стадии МФС. Продолжительность БФС, циклическая организация сна оставались неизменными.

Эволюционно-диссолюционный подход И.Г. Кармановой к анализу нарушений сна позволил выявить другой тип нарушений, при котором имеет место распад ЦБС. Этот факт долго оставался незамеченным, поскольку был замаскирован изменениями продолжительности стадий сна. Выявились четкие различия в циклической организации сна этих пациентов от сна здоровых людей. У здорового пациента прослеживается циклическая организация сна: сон начинается с засыпания (первой стадии МФС), затем сон углубляется до 3–4 стадий и сменяется фазой быстрого сна. В совокупности МФС и БФС составляют цикл сна, которых за ночь наблюдается от 4 до 5 эпизодов. При болезни Жилия де ля Туретта отмечаются затруднения при переходе от поверхностной стадии МФС к глубоким. Обнаруживались многократные возвраты из второй стадии сна в первую стадию, сон не углублялся и не завершался БФС. У больных преобладал поверхностный МФС (до 65%), который в целом был представлен второй стадией. Доля глубокого дельта-сна снижалась до 1,5–5%, тогда как в норме она составляет 15–17% всего цикла сна. Кроме того, на фоне сна наблюдалось большое количество движений. Продолжительность БФС у этих пациентов также была снижена и достигала 10–16% вместо 19–21% в норме.

Полученные данные свидетельствуют о дисбалансе в деятельности синхронизирующих систем и гиперфункции активирующих механизмов мозга. Известно, что выраженность веретен и большая продолжительность 2-й стадии может 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.

На основании вышеперечисленных данных И.Г. Карманова предложила «эволюционно-диссолюционный подход к изучению ЦБС» при патологии ЦНС [7, 9]. Экспериментальные и клинические иссле-

дования подтвердили перспективность использования этого подхода для выявления патогенетических факторов нарушений как самого ЦБС, так и поражений в деятельности центральной нервной системы.

Литература

Список русскоязычной литературы

1. Аристакесян ЕА, Карманова ИГ. Некоторые примеры рекапитуляции и филогенетических этапов формирования цикла бодрствование-сон в онтогенезе млекопитающих. Журн эвол биохим физиол. 1998;34:492-501.
2. Вейн АМ, Елигулашвили ТС, Полуэктов МГ. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном. М.: Эйдос Медиа; 2002.
3. Войно-Ясенецкий АВ. Отражение эволюционных закономерностей в эпилептиформной реакции животных на действие высокого парциального давления. М., Л.; 1958.
4. Войно-Ясенецкий АВ. Первичные ритмы возбуждения в онтогенезе. Л.; 1974.
5. Карамян АИ. Эволюция конечного мозга. Л.; 1976.
6. Карамян АИ. Закономерности рекапитуляции и функциональная эволюция мозга. Усп физиол наук. 1987;18:39-48.
7. Карманова ИГ, Оганесян ГА. Физиология и патология цикла бодрствование-сон (эволюционные аспекты). СПб., 1994.
8. Карманова ИГ. Новое об особенностях сна и организации цикла бодрствование-сон у холоднокровных позвоночных. Журн эвол биохим физиол. 1996;36:511-35.
9. Карманова ИГ. Диссолюция центральной нервной системы и цикла бодрствование-сон. Журн эвол биохим физиол. 1999;35:318-23.
10. Оганесян ГА. Кортико-стриарные взаимоотношения в цикле бодрствование-сон при диссолюции ЦНС. Журн эвол биохим физиол. 1999;35:384-8.
11. Оганесян ГА, Аристакесян ЕА, Карманова ИГ, Евсюкова ИИ. Проявление диссолюции центральной нервной системы в цикле бодрствование-сон у млекопитающих. Журн эвол биохим физиол. 2003;39:619-23.
12. Орбели ЛА. Основные задачи и методы эволюционной физиологии. Избранные труды Т. 1. Л.; 1961.
13. Раевский ВВ. Онтогенез медиаторных систем. М.: Наука; 1991.
14. Титков ЕС, Корзенев АВ, Оганесян ГА. Нарушения сна при аффективных расстройствах ЦНС. Тез. докл. III Всероссийской конф. «Актуальные проблемы сомнологии». СПб.; 2002. с. 96-7.
15. Титков ЕС, Аристакесян ЕА, Оганесян ГА. Особенности формирования цикла бодрствование-сон в онтогенезе у крыс. Журн эвол биохим физиол. 2005;41:154-9.

16. Яхно НН, Разумов ВМ, Карманова ИГ. Эволюционный аспект патогенеза нарколепсии. Матер. междунар. симп. «Нейробиология цикла бодрствование-сон». Тбилиси; 1986. с. 38-9.

17. Яхно НН, Вейн АМ, Карманова ИГ, Разумов ВМ. Клинико-электрофизиологическое исследование нарколепсии (эволюционно-диссолюционный подход). Журн невропат психиатр. 1988;88(11):20-4.

Общий список литературы/Reference List

1. Aristakisyan YeA, Karmanova IG. [Examples of the recapitulation and the phylogenetic stages of the development of sleep-wakefulness cycle in the ontogenesis of mammals]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 1998;34:492-501. (in Russ.)
2. Vein AM, Yeligulashvili TS, Poluektov MG. Sindrom Apnoe vo Sne i Drugiye Rasstroystva Dykhaniya Sviazannye so Snom. Moscow: Eidos Media; 2002. (in Russ.)
3. Voyno-Yasenetskiy AV. Otrazheniye Evoliutsionnykh Zakonomernostey v Epileptiformnoy Reaktsii Zhivotnykh na Vosdeystviye Vysokogo Partsialnogo Davleniya. Moscow, Leningrad; 1958. (in Russ.)
4. Voyno-Yasenetskiy AV. Pervichye Ritmy Vozbuzhdeniya v Ontogeneze. Leningrad; 1974. (in Russ.)
5. Karamyan AI. Evolutsiya Konechnogo Mozga. Leningrad; 1976. (in Russ.)
6. Karamyan AI. [Regularities in the recapitulation and the functional evolution of the brain]. Usp Fiziol Nauk. 1987;18:39-48. (in Russ.)
7. Karmanova IG, Oganesyana GA. Fiziologiya i Patologiya Tsykla Boдрstvovaniye-Son (Evolutsionnyye Aspekty). Saint Petersburg; 1994. (in Russ.)
8. Karmanova IG. [Novel aspects of the specific features of sleep and the organization of sleep-wakefulness cycle in mammals]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 1996;36:511-35. (in Russ.)
9. Karmanova IG. [Dissolution of the central nervous system and sleep-wakefulness cycle]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 1999;35:318-23. (in Russ.)
10. Oganesyana GA. [Cortical-striatal relationships in sleep wakefulness cycle upon CNS dissolution]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 1999;35:384-8. (in Russ.)
11. Oganesyana GA, Aristakisyan YeA, Karmanova IG, Yevsiukova II. [Manifestations of the dissolution of the central nervous system in

sleep-wakefulness cycle in mammals]. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 2003;39:619-23. (in Russ.)

12. Orbeli LA. Osnovnye Zadachi i metody Evoliutsyonnoy Fiziologii Izbrannye Trudy Tom 1. Leningrad; 1961. (in Russ.)

13. Rayevskiy VV. Ontogenez Mediatornykh Sistem. M.: Nauka; 1991. (in Russ.)

14. Titkov YeS, Korzenev AV, Oganessian GA. Sleep disturbances upon the affective disorders of the CNS. In: Tezisy Dokladov III Vsesoyuznoy Konferentsii "Aktualnye Problemy Somnologii". Saint Petersburg; 2002. p. 96-7. (in Russ.)

15. Titkov YeS, Aristakesyan YeA, Oganessian GA. Specific features of development of sleep-wakefulness cycle in rat ontogenesis. Zhurn Evol Biokhim Fiziol. 2005;41:154-9. (in Russ.)

16. Yakhno NN, Razumov VM, Karmanova IG. [The evolutionary aspect of the pathogenesis of narcolepsy]. In: Materialy Mezhdunarodnogo Simpoziuma "Neyrobiologiya Tsykla Bodrstvovaniye-Son". Tbilisi; 1986. p. 38-9. (in Russ.)

17. Yakhno NN, Vein AM, Karmanova IF, Razumov VM. [Clinical electrophysiological study of narcolepsy (evolutionary-dissolutionary approach)]. Zhurn Nevropatol Psikhiatr. 1988;88(11):20-4. (in Russ.)

18. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y et al. A mutation in a case of early-onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. Nat Med. 2000;9:991-7.

