

УДК 612.82/83:591.821.7:612.814:612.821.7

**Эволюционная физиология и проблемы сомнологии**

**Г. А. Оганесян<sup>1</sup>, Е. А. Аристакесян<sup>1</sup>, С. И. Ватаев<sup>1</sup>,  
С.А. Азнаурян<sup>2</sup>, М. Р. Татоян<sup>2</sup>,  
В. С. Сааков<sup>1</sup>, Ю. В. Свиряев<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова  
Российской Академии наук, Санкт-Петербург, Россия,*

*<sup>2</sup>Ереванский государственный медицинский  
университет им. Мхитара Гераци  
0025, Ереван, ул. Корюна, 2  
Эл. почта: son-vat@yandex.ru*

*Ключевые слова:* эволюционная сомнология, фило- и онтогенез сна, патология сна, телэнцефальные и дизэнцефальные отделы ЦНС, ГАМК, дофамин, вазопрессин, окситоцин

В последние годы отмечается особо выраженное нарастание числа публикаций аналитического характера по вопросам эволюционной биохимии и физиологии, что само по себе отрадно. Но вызывает беспокойство крайне незначительное число публикаций эволюционной направленности, имеющих синтетический характер [45,51,64,65,67]. Может быть такая динамика в количестве аналитических и синтетических публикаций имеет основания? По-видимому, довольно сложно извлекать выводы эволюционного характера из обилия фактов и фактиков аналитического характера. Невольно встает вопрос об актуальности исследований в области эволюционной физиологии на фоне возрастающего интереса к проблемам эволюции как биологической, так и социальной [39,48,84,87-90]. Ведь на протяжении тысячелетий особых изменений в животном, да и в растительном мире не наблюдается. Имели место гибель отдельных видов, их исчезновение. А вот изменений от одноклеточных к многоклеточным организмам проследить не удаётся, хотя научная мысль и возможности генной инженерии продвинулись так далеко, что стало возможным создавать и новые клетки и новые цельные организмы. Потому встает вопрос: истинно ли дарвиновское учение и объясняет ли оно наличие такого огромного многообразия животного и растительного мира, если формирования новых видов как будто не прослеживается. Вместе с тем, новые аргументы в пользу истинности эволюционного учения Дарвина

были получены наукой при изучении законов развития органического мира [54]. Начало этому направлению науки положили работы основателя «органической школы» в социологии Г. Спенсера [37], касающиеся развития человеческого социума. С его точки зрения, общество — это эволюционирующий организм, подобный живому организму, рассматриваемому биологической наукой. Перспективным направлением стало также изучение физиологами и клиницистами истории развития отдельных функций организма человека и животных. В начале 70-х годов XIX века выдающийся английский невролог Джон Хьюлингс Джексон на основе исследований больных эпилепсией и изучения центральных механизмов двигательных расстройств пришел к выводу о том, что исторически рано возникающие анатомо-физиологические уровни регуляции функций в ЦНС в процессе эволюции мозга не исчезают, а оказываются завуалированными и подчиненными филогенетически более молодыми нервными центрами [15-17]. При поражении этих молодых центров может возникать распад («диссолюция») эволюционно сложившейся иерархии уровней регуляции и возврат к «древним» формам функционирования. Джексон полагал, что ряд заболеваний нервной системы можно рассматривать как возврат её функций к формам, характерным для предшествующих ступеней эволюции. Таким образом, работы Джексона положили начало эволюционному подходу к анализу работы функциональных систем организма в норме и при патологии.

Намного позже, в 1974 году, А. В. Войно-Ясенецкий высказал мысль, что такого рода временная, функциональная диссолюция может происходить не только при различных психоневрологических заболеваниях, но и в норме при переходе от бодрствования ко сну [52]. Изучение механизмов перехода от бодрствования ко сну может дать возможность понимания патогенетических факторов тех или иных нарушений в деятельности ЦНС.

Основоположник отечественной эволюционной сомнологии И. Г. Карманова выделила три этапа развития цикла бодрствование – сон (ЦБС) в подтипе позвоночных: *первичный сон рыб и амфибий, промежуточный сон рептилий и медленноволновой сон птиц и млекопитающих* [58,59].

Остановимся на анализе цикла бодрствование – сон млекопитающих. Наличие у птиц и млекопитающих двух фаз сна – медленноволновой (МФС) и быстроволновой (БФС), или парадоксальной, – вызывает вопрос: какая из них является эволюционно более древней. Долгое время большинство сомнологов придерживалось взглядов M.Jouvet о том, что парадоксальный (или ромбэнцефалический) сон является более «древней» фазой сна, поскольку механизмы его регуляции располагаются преимущественно в эволюционно древних стволовых системах головного мозга [18,19]. Появление МФС (или телэнцефалического сна) рассматривалось как эволюционно молодое функ-

циональное состояние, связанное с телэнцефаломом, относительно новым морфофункциональным образованием у птиц и млекопитающих [6,9,10]. А поскольку у рептилий, амфибий и рыб телэнцефалон недостаточно развит, то сон у этих животных представлен, вероятно, только быстроволновой фазой. В пользу таких представлений свидетельствовали данные о том, что у незрелорождающихся млекопитающих в периоде раннего постнатального развития продолжительность БФС наибольшая [13,20,41]. Кроме того, чем более незрелым при рождении является млекопитающее, тем эта фаза сна продолжительнее. Медленноволновой сон появляется в онтогенезе млекопитающих позднее, причем у зрелорождающихся доля МФС намного больше по сравнению с незрелорождающимися [41-43]. В пользу более раннего происхождения БФС может свидетельствовать то, что в периоды сна температура тела и мозга понижается, а в течение БФС организм теплокровного животного ведет себя подобно организму холоднокровного, т.е. отслеживает температуру окружающей среды [1]. По нашим данным, в процессе онтогенеза спокойный и активный сон незрелорождающихся млекопитающих формируется из недифференцированного состояния и этапы его формирования повторяют этапы формирования цикла бодрствование – сон в филогенезе позвоночных [41-43]. При этом температурные паттерны, сопровождающие отдельные фазы сна, у них проявляются намного раньше электроэнцефалографических.

Однако существует и противоположная точка зрения о том, что МФС является эволюционно более древним приобретением позвоночных [1,2]. В поддержку этой гипотезы приводятся следующие аргументы. В цикле бодрствование – сон млекопитающих медленноволновой сон всегда предшествует быстроволновому [1,2,23,29,35]. У птиц быстроволновой сон плохо организован во времени: он дробный и очень кратковременный [32,58]; у ехидны, одного из представителей монотермных яйцекладущих млекопитающих, быстроволновой сон отсутствует [1,2,36]. Для морских животных характерен однополушарный медленноволновой сон и бодрствование, тогда как быстроволновой сон отсутствует [25,63]. Сон рептилий и медленноволновой сон млекопитающих можно вызвать и заблокировать одними и теми же фармакологическими веществами [14]. По мнению ряда авторов [29,36,43], отсутствие быстроволнового сна у рептилий и ехидны связано с низким уровнем метаболизма. Только интенсификация обмена веществ и появление теплокровности способствуют развитию истинной БФС. У высших млекопитающих, и в особенности у человека, быстроволновой сон приобретает более прогрессивную мнестическую функцию, связанную с психической деятельностью мозга, процессами обучения и памяти [14,21].

Как считают некоторые исследователи, вероятнее всего, становление этих двух фаз сна млекопитающих шло в процессе эволюции

параллельно [22,29,59]. Об этом свидетельствуют данные о существовании на фоне сна рыб, амфибий и рептилий вегетативных и электроэнцефалографических паттернов «активации», которые так же, как у теплокровных, регулируют глубину сна [41,42,58-60].

Одной из самых последних точек зрения на формирование сна является точка зрения М. Jouveta о том, что эволюцию сна необходимо рассматривать в неразрывной связи с эволюцией бодрствования [18]. Он считал, что в связи с увеличением и расширением границ бодрствования и механизмов его обеспечения организм для регуляции сна также начинает использовать более сложные механизмы регуляции, благодаря чему сон усложняется по своей структуре и проявлениям. Некоторые авторы даже предположили, что медленноволновой сон теплокровных имеет своим эволюционным предшественником вовсе не сон, а, наоборот, пассивное бодрствование холоднокровных [5,34].

Сопоставляя данные о временной организации сна у разных видов млекопитающих, было показано, что общее время сна, в частности медленноволнового, абсолютно не коррелирует с продолжительностью жизни животного, однако тесно связано с интенсивностью обмена веществ, весом тела животного и размерами его мозга [23,26,70]. Некоторые исследователи отметили существенное влияние экологических факторов среды на продолжительность сна и его временную организацию [1, 26, 40]. Так, например, было обнаружено, что продолжительность БФС напрямую зависит от фактора защищенности животного: у копытных эта фаза сна чрезвычайно короткая, тогда как у хищников, у одомашненных животных, у млекопитающих, живущих в норах, эта фаза сна представлена в значительно большей степени.

Эволюция цикла бодрствование – сон в подтипе позвоночных (еще раз подчеркнем, что мы не рассматриваем здесь цикл активность – покой низших позвоночных и беспозвоночных), на наш взгляд, неразрывно связана с эволюцией ЦНС и пятью критическими этапами развития мозга, выделенными в 1970 году А. И. Карамяном: I – спинномозговой, характерный для бесчерепных; II – мезэнцефало-бульбарный, характерный для круглоротых; III – мозжечково-среднемозговой, характерный для рыб; IV – диэнцефало-телэнцефальный, характерный для амфибий и рептилий; V – неокортикальный, характерный для млекопитающих [56].

С точки зрения динамики физиологических процессов в цикле бодрствование – сон интерес представляют уровни построения движений и уровни взаимодействия афферентных и эфферентных систем в ЦНС, предложенные Н. А. Бернштейном [46]. Автор выделяет также пять уровней: I – руброспинальный палеокинетический, который обеспечивает тонус всей скелетной мускулатуры и поддержание равновесия; II – таламо-паллидарный, обеспечивающий стереотипные, часто повторяющиеся синергии; III – пирамидально-стриальный, обеспечивающий выполнение

движений в пространстве путём синтеза сенсорной импульсации; IV – теменно-премоторный, для осуществления тонких двигательных актов осмысленных движений; V – высший кортикальный, для осуществления таких высших символических действий, как речь, письмо. Выделение уровней построения движений отчётливо коррелирует со всеми нам известными этапами засыпания. Стволовой, таламический и телэнцефальный уровни взаимодействия афферентной и эфферентной систем выделял также Б. Ф. Толкунов [86]. Фундаментальная активность этих систем изменяется в процессе перехода от бодрствования ко сну.

Корреляцию функциональных состояний организма с уровнями интеграции ЦНС отмечал известный невропатолог и сомнолог А. М. Вейн, выделяя телэнцефальный, диэнцефальный и бульбарный уровни интеграции [50]. Он считал, что в бодрствовании активность телэнцефального отдела ЦНС доминирует над активностью диэнцефального и бульбарного уровней. В медленноволновом сне доминирует активность диэнцефального отдела. В быстроволновом же сне активность бульбарного отдела ЦНС доминирует над активностью ди- и телэнцефального отделов.

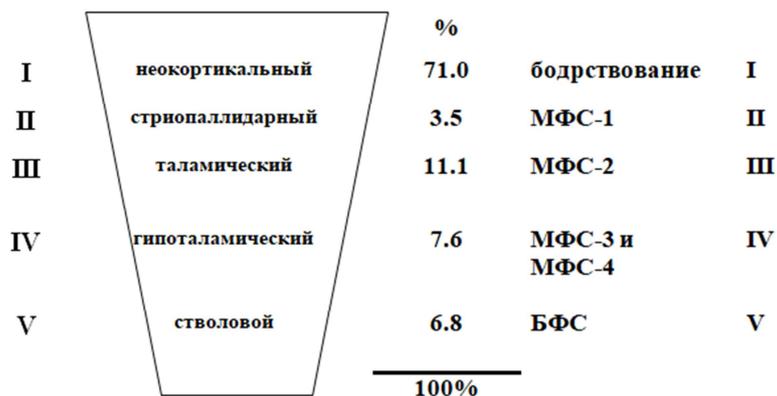


Рис. 1. Суточная представленность основных функциональных состояний человека (по Вейну А.М. и др., 2003) в цикле бодрствование – сон и схема эволюционно сложившихся уровней интеграции центральной нервной системы. Обозначения: МФС – медленноволновая фаза сна; БФС – быстроволновая фаза сна; римскими цифрами обозначены стадии МФС

Рассматривая суточную представленность бодрствования, фаз и стадий сна, мы условно выделили схему «двух воронок»: морфометрической и функциональной (рис.1). Обычно на бодрствование приходится 70% времени суток и это состояние поддерживается активностью десятков миллиардов клеточных элементов мозга [47]. Первая стадия МФС – стадия дремоты, на долю которой приходится 4% времени суток, поддерживается активностью десятков миллионов клеточных единиц подкорковых базальных ядер. Стадия глубокой МФС (19% времени суток) поддерживается активностью сотен тысяч элементов межучного мозга. Состояние же

БФС, на долю которого приходится 7% времени суток, поддерживается активностью десятков тысяч элементов ствола мозга. Мы понимаем, что предложенная схема весьма условна, так как все выделенные морфометрические уровни в ЦБС постоянно и тесно взаимодействуют друг с другом.

Изучение роли телэнцефального и диэнцефального уровней интеграции в осуществлении переходов из одного состояния организма животных в другое выявило важную роль неостриатума и дофаминергической системы в регуляции ЦБС. Об активном участии неостриатума в организации цикла свидетельствуют двусторонние связи этой структуры с проекционными и ассоциативными полями коры больших полушарий, ядрами таламуса, амигдаллярным комплексом, ядрами гипоталамуса, т.е. структурами, играющими ведущую роль в регуляции сенсорных, двигательных, вегетативных, когнитивных, эмоциогенных функций организма человека и животных. Данные о корреляции созревания в постнатальном периоде неокортекса и неостриатума с формированием МФС позволяли предположить, что неостриатум также участвует в организации, регуляции именно данной фазы сна [6, 38,70].

Корковая импульсация может поступать в стриатум как прямым, так и непрямым (через кортико-таламо-стриарные связи) путями. Важную роль в процессе активации стриатных нейронов выполняет глутамат. Другими активирующими глутаматергическими структурами для стриатума являются центромедианное и парафасцикулярное ядра таламуса. Первое проецируется на нейроны скорлупы, связанные с сенсомоторными зонами коры, а второе – на нейроны хвостатого ядра, связанные с ассоциативными и лимбическими зонами коры. В целом стриатум получает афферентные воздействия посредством глутамат-, ацетилхолин-, дофаминергических и других медиаторных систем, тогда как внутристриатная сигнализация передается преимущественно за счёт тормозной ГАМКергической системы [78,86].

Из диэнцефальных структур в центре внимания наших исследований [73] были крупноклеточные нейросекреторные паравентрикулярное и супраоптическое ядра гипоталамуса, которые, как уже отмечалось, теснейшим образом связаны с дофаминергической системой, в целом, и стриатумом, в частности. Нейросекреторные клетки этих ядер у млекопитающих синтезируют нонапептидергические нейрогормоны вазопрессин и окситоцин, которые выводятся из терминалей аксонов либо в портовые капилляры срединного возвышения и участвуют в контроле функций аденогипофиза, либо в заднюю долю гипофиза в капилляры общего кровотока и непосредственно воздействуют на специфические рецепторы в органах-мишенях, осуществляя таким образом нейрогормональный контроль водно-солевого гомеостаза и кровяного давления [3,33,80]. Показано, что 15 – 20 % клеток коэкспрессируют оба пептида и коли-

чество клеток каждой из этих ергичностей может меняться при функциональных нагрузках [3].

У *Anamnia* выявлена только одна нонапептидергическая структура – преоптическое ядро, располагающееся вдоль стенки 3-го желудочка мозга. Паравентрикулярное и супраоптическое ядра формируются только у *Amniota* [80]. В литературе существует мнение о том, что появление супраоптического ядра у *Amniota* связано с необходимостью усиления контроля водно-солевого гомеостаза [30]. Кроме нейрогемальных отделов коллатерали аксонов нейросекреторных клеток образуют и многочисленные экстрагипоталамические связи в самом мозгу, где вазопрессин и окситоцин выступают в роли нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. В настоящее время показана также возможность выведения этих нейромодуляторов из дендритов [3,53]. В эволюционном ряду позвоночных наблюдается «нейронизация» нейросекреторных клеток, т.е. увеличение количества дендритов и коллатералей аксона. С одной стороны, это обуславливает усиление интегративных воздействий различных центров мозга, участвующих в регуляции их функциональной активности, а с другой – увеличение экстрагипоталамических влияний вазопрессина и окситоцина, в том числе и на сомногенные структуры мозга. В процессе эволюции в каждом из этих ядер увеличивается количество «вставочных» нейронов, которые участвуют в контроле как интегративных взаимодействий, так и активности «основных» нейросекреторных клеток [3,80].

Известно, что в эволюционном ряду позвоночных в регуляции функциональной активности вазопрессин- и окситоцинергических нейросекреторных клеток усиливаются влияния как глутамат-, так и дофаминергической систем мозга [7,8,53], в частности, наблюдается усиление двусторонних интегративных взаимосвязей между дофаминергическими зонами переднего и межучного мозга.

Электрофизиологические исследования телэнцефало-диэнцефального взаимодействия в цикле бодрствование – сон у крыс выявили особо выраженное возрастание в МФС корреляционных отношений хвостатого ядра с латеральной преоптической областью гипоталамуса и с медиальным центральным ядром таламуса [60]. В БФС эти корреляционные отношения снижались и становились даже ниже показателей корреляции в бодрствовании. С целью выяснения некоторых механизмов диэнцефало-телэнцефальных отношений нами на крысах линии Вистар было проведено изучение влияния чрезликворной электростимуляции мозга на электрическую активность различных отделов мозга в цикле бодрствование – сон [49]. При чрезликворной электростимуляции, за счёт электрического поля, создающегося вокруг объемного проводника (ликвора), происходит активация нейрональных элементов околожелудочковых областей мозга, включая структуры ретикулярной формации [11,24,49,55]. Было установлено, что в состояниях бодрствования и медленноволнового сна чрезлик-

ворные электростимуляции вызвали достоверное возрастание представленности волн тета-диапазона в электрограммах корковых областей, гиппокампа и медиодорсального таламуса, что, согласно литературным данным [35,75], указывает на включение восходящей ретикуло-гипоталамо-септогиппокампальной активирующей системы мозга, которая осуществляет тоническое возбуждение коры и гиппокампа. При исследовании изменений цикла бодрствование – сон крыс после многократных (15–20 в течение 1 ч) чрезликворных электростимуляций было выявлено, что в первые 3 ч после такого рода воздействия наблюдается снижение числа перерывов сна животных кратковременными эпизодами бодрствования [49]. В силу этого имеет место существенное (до 70 %) увеличение числа и суммарной продолжительности полных циклов сна, включающих МФС и БФС и сокращение количества неполных циклов, в которых представлена только МФС. С учётом вышеотмеченной активации ретикулогипоталамической системы на фоне чрезликворных электростимуляций, такого рода благоприятное влияние на функционирование сомногенных систем мозга, проявлявшееся в форме улучшения качества сна животных, возможно, обусловлено включением ретикулогипоталамических механизмов гомеостатической регуляции вегетативных функций.

Изучение телэнцефало-диэнцефального взаимодействия во время сна было проведено также иммуногистохимическими методами. Так, исследование динамики иммунореактивности рецепторов ГАМК в стриатуме, проведенное недавно в нашей лаборатории [69,72], показало, что на фоне депривации (лишения) сна имеет место уменьшение оптической плотности А- и В-рецепторов ГАМК, тогда как на фоне постдепривационного сна происходит увеличение уровня А- и ещё большее уменьшение уровня В-рецепторов ГАМК (рис. 2).

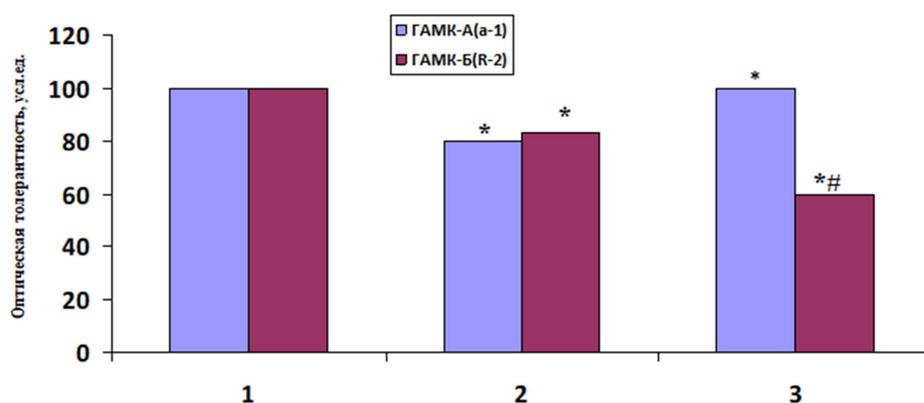


Рис. 2. Анализ (вестерн-блоттинг) иммунореактивности α-1 и R2 субъединиц А- и В-рецепторов ГАМК в стриатуме крысы: 1 – в контроле, 2 – после 6 ч депривации сна, 3 – на фоне 2 ч постдепривационного сна.

Достоверное отличие ( $p < 0.05$ ): \* от 1, # от 2

ОТДЕЛ МОЗГА		ТИПЫ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ	РЕЦЕПТОРЫ	ИЗМЕНЕНИЯ ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ НЕЙРОМЕДИАТОРА			
				ДС	А	ПДС	Б
телэнцефалон		ГАМК	А (тормозные)	↓		↑	
			Б (возбуждающие)	↓		↓	
		Глутамат	NMDA	↑		↑	
			AMPA	↑		↓	
		Дофамин (ТГ)		↓		↑	
			Д1	↑		↓	
	Д2	↑	↑				
диэнцефалон	ПВЯ	Дофамин (ТГ)		↓	↑		
			Д1	↓	↑		
		Д2	↓	↑			
		Вазопрессин		↓	↓		
	СОЯ	Дофамин (ТГ)		↓	↓		
			Д1	↓	↑		
		Д2	↓	↑			
		Вазопрессин		↓	↑		

Рис. 3. Динамика изменений оптической плотности нейромедиаторов в телэнцефальных и диэнцефальных областях мозга крысы на фоне депривации сна (ДС) и в постдепривационный период (ПДС).

Обозначения: стрелки вверх – повышение оптической плотности нейромедиатора; стрелки вниз – ее понижение; NMDA – глутамат-N-метил-D-аспарагиновая кислота. AMPA – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксалол пропионовая кислота; ТГ – тирозингидроксилаза; Д1, Д2 – группы дофаминовых рецепторов

Эти данные демонстрируют, что интеграционные взаимодействия различных нейротрансмиттерных систем, происходящие в стриатуме на

фоне сна, сопряжены с активацией ГАМКергической системы. При исследовании динамики рецепторной активности нейротрансмиттерных возбуждающих систем, в частности дофаминовых рецепторов, локализованных в неостриатуме, было выявлено значительное увеличение при депривации уровня D1-рецепторов с последующим его падением в постдепривационном сне (рис. 3). Иная картина наблюдалась для D2-рецепторов: при депривации сна их уровень несколько возрастал, а на фоне постдепривационного сна он существенно повышался [69,72]. Эти данные подтвердили имеющиеся в литературе сведения о возбуждающих влияниях D1- и тормозных влияниях D2-рецепторов [44]. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли этих рецепторов в развитии бодрствования и сна.

При изучении динамики активности другой активирующей системы – глутаматной, которая опосредует поступление импульсации в стриатум от коры больших полушарий, где рецепторы, в основном, носят ионотропный быстродействующий характер, была показана однонаправленность в динамике активности NMDA и D2-, а также AMPA и D1-рецепторов глутамата и дофамина [74]. Превалирование доли кортикостриатных проекций над нигростриатными, выявленное сходство в динамике иммунореактивности и большая степень выраженности быстродействующих ионотропных NMDA-рецепторов глутамата, по сравнению с медленнодействующими метаботропными D2-рецепторами, позволяют считать, что запуск функциональных состояний осуществляется корой больших полушарий путём активации глутаматных ионотропных рецепторов прямой медиаторной передачей с последующим включением непрямой медиаторной передачи посредством метаботропных дофаминовых рецепторов.

Учитывая восходящее нарастание числа нейронов и, соответственно, рецепторов от стволовых структур к структурам переднего мозга, можно полагать, что именно таким нарастанием обусловлено эволюционирование контролирующих, координирующих влияний на двигательное поведение человека и животных, что соответствует трем принципам эволюции живых систем, сформулированным Ю. В. Наточиным в 1984 году: 1 – нарастанию числа элементов в системе; 2 – нарастанию скорости протекания процессов в них; 3 – нарастанию степени морфометрической и функциональной дифференцировки структур организма [64-66]. Полученные нами данные о повышении реактивности на фоне постдепривационного сна числа ионотропных NMDA- и ГАМК-А- рецепторов свидетельствуют в пользу того, что именно с кортикостриатных глутаматергических проекций начинается запуск сониндуцирующих процессов. Повышенная реактивность метаботропных D2-рецепторов свидетельствует о развитии процессов в нисходящем направлении. Таким образом, эти данные можно рассматривать как дополнение к известному положению И. П. Павлова о том, что «сон есть внутреннее торможение, иррадиирован-

ное, распространившееся сплошь на всю массу полушарий и на лежащие ниже отделы головного мозга» [79].

В наших исследованиях была показана определенная дифференциация представленности тирозингидроксилазы – первого фермента синтеза всех катехоламинов, в частности дофамина, в структурах мозга при стрессорных воздействиях в ряду позвоночных [73]. У крыс стрессогенное воздействие депривации сна вызывало равномерное падение содержания тирозингидроксилазы в структурах межучного и среднего мозга. В постдепривационном сне её содержание восстанавливалось в первую очередь в структурах межучного мозга, а далее – в среднем мозгу. У лягушек наблюдалась обратная картина: увеличение содержания тирозингидроксилазы в нейронах межучного и конечного мозга и снижение её количества в экстрагипоталамических путях на фоне депривации и восстановление к исходному уровню в постдепривационном периоде. У осетровых картина динамики изменений тирозингидроксилазы при стрессорном воздействии была близка к таковой у лягушек. Так, при кратковременном стрессогенном воздействии на рыбу, экспрессия тирозингидроксилазы возрастала и проявлялась во всех исследованных отделах мозга – конечном, межучном и стволовом, при более длительном воздействии она проявлялась преимущественно в межучном мозге.

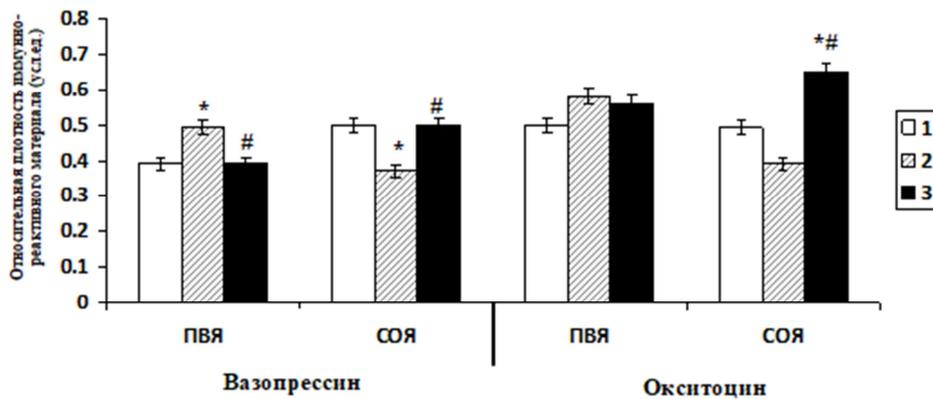


Рис. 4. Анализ иммунореактивного вазопрессина и окситоцина в нейросекреторных клетках паравентрикулярного (ПВЯ) и супраоптического (СОЯ) ядер гипоталамуса крысы в контроле (1), после 6 ч депривации сна (2), на фоне 2 ч постдепривационного сна (3). Достоверное отличие ( $p < 0.05$ ): \* от 1, # от 2

В ядрах гипоталамуса было изучено функциональное состояние вазопрессин- и окситоцинергических нейросекреторных клеток (рис. 4). Оптическая плотность вазопрессина в паравентрикулярном ядре возрастала на фоне депривации сна и уменьшалась на фоне постдепривационного сна, тогда как в супраоптическом ядре она, наоборот, уменьшалась на

фоне депривации и возрастала на фоне постдепривационного сна. В супраоптическом ядре наблюдались также изменения иммунореактивности окситоцина. На фоне депривации сна выявлялось некоторое уменьшение уровня иммунореактивного окситоцина в нейросекреторных клетках и значительное увеличение его в отростках этих клеток. На фоне постдепривационного сна обнаруживалось достоверное увеличение иммунореактивного окситоцина в телах нейросекреторных клеток и его уменьшение в их отростках. Эти данные косвенно свидетельствуют о выведении окситоцина в кровоток при депривационном стрессе и его накоплении в телах нейросекреторных клеток в условиях сна.

Полученные нами данные свидетельствуют об увеличении оптической плотности вазопрессина в периоды сондепривационного стресса и восстановлении к исходному уровню в постдепривационный период, что указывает на усиление роли вазопрессина в регуляции стрессорного ответа на фоне депривации сна. Эти изменения функциональной активности вазопрессин- и окситоцинергических систем в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах наблюдаются на фоне изменений динамики активности дофаминергических систем мозга: при депривации сна выявлено уменьшение иммунореактивности тирозингидроксилазы и её значительное увеличение на фоне постдепривационного сна как в структурах, осуществляющих дофаминергическую иннервацию этих ядер (неопределённая зона и аркуатное ядро), так и в самих нейросекреторных клетках [73], что, по-видимому, свидетельствует о важной роли дофамина в регуляции сомногенных механизмов.

В литературе имеется много фактов, указывающих на антагонистические функциональные взаимоотношения окситоцина и дофамина. Исходя из этого, уменьшение уровня тирозингидроксилазы на фоне депривации сна может быть связано с усилением тормозного влияния окситоцина. Эти данные позволяют судить об усилении тормозных, координирующих нейротрансмиттерных влияний со стороны структур конечного мозга, возникающих при растормаживании нейросекреторных процессов промежуточного мозга. Мы полагаем, что в вазопрессинергической активации участвуют как активирующие, так и тормозные нейромедиаторные системы переднего мозга, такие как дофамин-, глутамат- и ГАМКергические. Особый интерес представляет изучение их взаимодействия в цикле бодрствование – сон в филогенезе и онтогенезе позвоночных.

Рассматривая проблемы эволюции цикла бодрствование – сон и телэнцефало-диэнцефального взаимодействия, следует отметить одну существенную деталь – высокую степень «ранимости» БФС. В наших исследованиях по депривации сна у крыс с наследственной предрасположенностью к эпилепсии было установлено, что у этих животных постдепривационный сон в течение первых полутора часов был представлен лишь МФС [70]. После экспериментально продуцируемых аудиогенных

судорожных припадков у этих животных в первую очередь наблюдалось восстановление МФС, и лишь спустя несколько часов появлялись эпизоды БФС. При экспериментальных интоксикациях также в первую очередь страдала БФС. В клинических исследованиях у людей с болезнью Жилия де ла Туретта выраженным изменениям также подвергалась БФС [71]. Об этом же свидетельствуют литературные данные о нарушении сна при различных формах шизофрении и при болезни Паркинсона [50]. Авторы отметили выраженные изменения стадии сонных веретен на начальных этапах развития этих болезней. На более поздних этапах заболеваний, когда уже проявлялись психотические нарушения, заметно сокращалась доля БФС. В наших клинических исследованиях болезни Туретта и каталепсии, а также в экспериментальных исследованиях сна у крыс с генетической предрасположенностью к каталепсии, наряду с сокращениями МФС и БФС, также отмечалось нарастание стадии сонных веретён [60,68,71]. Поскольку эта стадия сна тесно связана с функционированием филогенетически молодой таламокортикальной системы интеграции, то можно считать, что все указанные выше изменения связаны с нарушениями именно этой филогенетически молодой системы интеграции МФС. Исходя из представлений Л. А. Орбели о том, что при патологии ЦНС прежде всего страдают эволюционно более поздно созревающие механизмы функционирования, высокая «ранимость» БФС свидетельствует о эволюционной «молодости», что подтверждается данными об участии этой фазы сна в выполнении эволюционно молодых мнестических функций: обучение и память [22]. Казалось бы эволюционной «молодости» БФС противоречат данные и представления [9,18,19,57,59] о тесной связи БФС со структурами ствола мозга. Между тем работы последних лет демонстрируют контролирующую и даже иницирующую роль филогенетически более молодых структур стриатума в продуцировании БФС [27,28,83].

В заключение следует отметить, что имеющиеся и полученные нами данные позволяют рассматривать цикл бодрствование – сон как результат генетически заложенного чередования катаболических и анаболических процессов. Сон в этом цикле выполняет защитную функцию, при этом появление в ЦНС МФС можно рассматривать как показатель нарушения общего гомеостаза, которое требует восстановления, а начало БФС становится показателем завершения восстановительных процессов в мозге. Все эти процессы осуществляются периферическими и центральными секреторными и транзиттерными системами по кортикопетальной и кортикофугальной цепочкам. Эти данные согласуются с тремя основными принципами эволюции живых систем, выдвинутыми Ю. В. Наточным [64-67]: нарастание числа функционирующих элементов; нарастание скорости их взаимодействия и нарастание степени дифференцировки элементов. Эволюция механизмов функционирования кортикопетальной и

кортикофугальной цепочек и их взаимодействия, проявляющегося в развитии фаз и стадий сна, требует дальнейшего углублённого изучения.

Освещая исторический ход возникновения и развития эволюционной физиологии, как нового научного направления, известный эволюционист Х.С. Коштоянц [61] отмечал, что его истоки заложены в 70-х годах девятнадцатого столетия в работах Энгельмана (1875) и Перейра (1885), то есть сразу после выхода в свет труда Дарвина «Происхождение видов» [12,31]. Он подчёркивал существенный вклад в становление эволюционной физиологии работ Бабака (1903) также и Кейта Люкаса (1908) [4, 62]. Х.С. Коштоянц [61], отмечая, что в основе отечественной эволюционной физиологии лежат также работы Мечникова [из: 61], Ковалевского [из: 61], Тимирязева [85], Северцева [82], приводит суждения К.А.Тимирязева о том, что «...при значительных успехах физиологии аналитической мы не имели физиологии синтетической. Ещё более чем химик, физиолог для своего синтеза (экспериментального или только логического) не может довольствоваться одним анализом жизненных явлений, ему нужно ещё знать историю организмов». Ту же озабоченность выражал А. Н. Северцев, который ввел в 1914 году понятие «эволюционная физиология». В 1931 году он отмечал, «...что в физиологии, так же как и в механике развития полностью отсутствует исторический момент в постановке проблем». Более развёрнуто он писал: «...история эволюции физиологических и биологических особенностей организмов, представляет, быть может, самую трудную сторону филогенетического исследования. Филогенетическое исследование, понимаемое таким образом, в своём конечном результате должно дать нам по возможности полную и разностороннюю историю жизни на Земле».

Х. С. Коштоянц, помимо указанных работ, особо выделил исследование отечественного геохимика Я. В. Самойлова [81] в области палеофизиологии, который указывал на возможность и необходимость изучения функций у ископаемых организмов в целях восстановления истории функций. Эти исследования в настоящее время продолжены и успешно проводятся Ю. В. Наточиным и А. Ю. Розановым [65].

Как отмечает Х. С. Коштоянц, новый импульс развитию проблем эволюционной физиологии придало создание Колтушской биологической станции, где были начаты исследования по изучению генетики высшей нервной деятельности на антропоидных обезьянах при выработке условных рефлексов. На основании этих исследований Л. А. Орбели (1923) отмечал, что «...изучение условных рефлексов открывает нам пути функциональной эволюции нервной системы; готовые координационные отношения, с которыми мы родимся, образовались в течение тысячелетий по тем же основным законам, по которым образуются новые условные координационные отношения в течение недель, а иногда и дней, и часов в нашей индивидуальной жизни».

Здесь следует указать, что хотя понятие «эволюционная физиология» было введено, как уже отмечалось выше, в 1914 году А. К. Северцевым, но само научное направление было сформулировано с указанием цели и задач Л. А. Орбели в его основополагающей работе «Об эволюционном принципе в физиологии» (1933) [76,77].

На наш взгляд, все приведенные данные по эволюции, развитию ЦБС и основных его фаз могут служить иллюстрацией к вышеприведенным трем основным положениям эволюционной физиологии, развиваемым Ю. В. Наточиным. Не случайно Н. П. Веселкин приводит прогноз развития эволюционной физиологии, данный сорок лет назад А. И. Карамяном: «Если признать общеизвестное положение о том, что история развития позвоночных в основном есть история развития нервной системы и что все приспособительные процессы в органах, системах органов и организме в целом к условиям существования осуществляются через координационные и интегративные функции нервной системы, то естественно думать, что одной из важнейших задач естествознания XX века является создание эволюционной нейрофизиологии, нейронологии и синаптологии» [56, с. 256].

Иллюстрацией иерархического формирования ЦБС в фило- и онтогенезе являются также последствия нарушений дыхания во сне у человека – синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) в разных возрастных группах. Нами было обследовано три группы людей, у которых, по данным скрининго-инструментального исследования, был диагностирован СОАС: недоношенные дети, подростки в возрасте 12-18 лет и взрослые пациенты. У недоношенных детей наличие СОАС сопровождалось выраженными изменениями сатурации крови кислородом, и это требовало интенсивной кислородотерапии на протяжении длительного времени. Однако при этом не было выявлено каких-либо последствий со стороны сердечно-сосудистой системы в процессе наблюдения в последующем за этой группой пациентов. Этот факт можно интерпретировать наличием компенсаторных возможностей со стороны сердечно-сосудистой системы в раннем постнатальном периоде.

У подростков наличие СОАС уже сочеталось с глубокими, типичными нарушениями в виде выраженного ожирения, более высокого уровня показателей артериального давления (АД) и показателей суточного мониторирования АД. У подростков с СОАС отмечались также нарушения циркадианного ритма АД, которые проявлялись в виде отсутствия снижения АД (а у некоторых даже повышения АД) ночью. Другими негативными характеристиками у подростков с СОАС были высокие уровни в крови атерогенных фракций липопротеинов и повышения уровня глюкозы натощак. Вышеперечисленные изменения обмена веществ, функционального состояния сердечно-сосудистой системы отражались также на состоянии успеваемости больных детей и их социальной адаптации. Согласно

данным психологических опросников, подростки с СОАС демонстрировали худшую успеваемость в школе, симптомы нарушения внимания, памяти и усвоения нового материала.

У взрослых пациентов наличие СОАС характеризовалось большей встречаемостью ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИБС, инфаркта миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения. Также в этой группе людей были более высокими значения уровней АД и более выраженные метаболические нарушения в виде дислипидемий и гипергликемии. Однако различий в когнитивных функциях у этих пациентов мы не обнаружили.

Таким образом, представленные данные позволяют судить о том, что с развитием органов и систем ответ организма на патологические состояния также расширяется, вовлекая в патогенез большее количество органов и систем. Это также можно рассматривать с эволюционно-диссолюционных позиций, когда ответом на повторяющиеся эпизоды гипоксии в раннем постнатальном периоде являются изменения только жизненно необходимой функции газообмена, а в процессе позднего онтогенеза становятся уязвимыми и другие физиологически сформировавшиеся органы и системы.

В целом можно заметить, что эволюционная физиология – тончайший инструмент познания функционирования живых систем от одноклеточных до человека. Как и возлагали на него надежды основоположники – отцы этого направления, в первую очередь Л. А. Орбели, этот инструмент гораздо более тонкий, чем разного рода микроскопы, томографы, космические телескопы. Инструмент этот может и должен совершенствоваться с развитием наших знаний и техники. Такое совершенствование уже отражается в трудах М. Г. Белеховой (2008), Н. П. Веселкина (2017) и Ю. В. Наточина (2017) их единомышленников [45,51,64,65,67]. Потому актуальность, востребованность эволюционной физиологии никогда не ослабеют, а, наоборот, будут возрастать.

Данная работа выполнена в рамках Программы долгосрочного экономического сотрудничества Российской Федерации и Республики Армения на период до 2020 г.

#### **Источники финансирования**

Исследования выполнены при финансовой поддержке в рамках государственного задания ИЭФБ РАН (тема «Нейрофизиологические механизмы регуляции функций и их эволюция», рег. ЦИТиС № АААА-А18-118012290372-0).

*Поступила 28.09.20*

## Էվոլյուցիոն ֆիզիոլոգիա և սոմնոլոգիայի հիմնախնդիրներ

Գ.Ա. Հովհաննիսյան, Ե.Ա. Արիստակեսյան, Ս.Ի. Վատան,  
Ս.Ա. Ազնաուրյան, Մ.Ռ. Թաթոյան, Վ.Ս. Սահակով, Յու.Վ. Սվիրյաև

Աշխատանքում փորձ է արվել ցույց տալ, թե ինչպես է Ի.Գ. Կարմանովային հաջողվել Լ.Ա. Օրբելու կողմից ձևակերպված էվոլյուցիոն ֆիզիոլոգիայի նպատակների և խնդիրների հիման վրա ստեղծել նոր գիտական ուղղություն՝ էվոլյուցիոն սոմնոլոգիա, որը էվոլյուցիոն ֆիզիոլոգիայի մասնավոր բաժին է՝ նրան բնորոշ տեսական և գործնական արդյունքներով և եզրահանգումներով: Ցույց է տրվել սերտ կապը արթուն վիճակ-քուն ցիկլի ֆիլո և օնոգենետիկ զարգացումը՝ կենտրոնական նյարդային համակարգի զարգացմանը զուգընթաց: Ընդ որում հստակ ուրվագծվում են էվոլյուցիոն ֆիզիոլոգիայի երեք սկզբունքները՝ ֆունկցիոնալ համակարգի տարրերի թվաքանակի, փոխանցման ազդակների արագության և ֆունկցիոնալ համակարգի տարրերի տարանջատման աստիճանի աճ:

## The Evolutionary Physiology and Somnology Problems

G.A. Oganessian, E.A. Aristakesyan, S.I. Vataev, S.A. Aznauryan,  
M.R. Tatoyan, V. S. Saakov, Ju.V. Sviryaev

The work is an attempt to show how, on the basis of the goals and tasks of evolutionary physiology formulated by L.A. Orbeli, I.G. Karmanova succeeded in creating a new scientific direction - evolutionary somnology which is a particular section of evolutionary physiology with all its theoretical and practical results and conclusions. The close connection of the phylo- and ontogenetic development of the wakefulness-sleep cycle with the development of the central nervous system is shown. At the same time, three principles of evolutionary physiology can be clearly traced: the increase in the number of elements of the functional system, the increase in the speed of signal transmission, and the increase in the degree of differentiation of the elements of the functional system.

## Литература

1. *Alisson N., Cocchetti D.V.* 1976 Sleep in mammals: ecological and constitutional correlates. *Science*, 1976, v, 194, N 4266, p. 732-734.
2. *Allison T., Van Twyver H., Goff W.R.* Electrophysiological studies of the echidna, *Tachyglossus aculeatus*. I. Waking and sleep. *Arch. Ital. Biol.*, 1972, v, 110, N 2, p. 145-184.

3. *Armstrong W.* Hypothalamic supraoptic and paraventricular nuclei. In: The rat nervous system. 2004, p. 369-388.
4. *Babak E.* Über den Entwicklung der locomotorischen Coordinationschätigkeit im Rückenmarke des Frosches. Pflug. Arch., 1903, v, 93, p. 134 – 162.
5. *Barcelóa P., Esteban S.* Evolution of wakefulness, sleep and hibernation: from reptiles to mammals. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2010, v, 34, N 8, p. 1144-1160.
6. *Baron G.* Encephalization: Comparative studies of brain size and structure volume in mammals. In: Evolution of nervous systems: a comprehensive reference, v, 3. Amsterdam; Boston ets., 2007.
7. *Baskerville N.F., Douglas A.J.* Interactions between dopamine and oxytocin in control of sexual behaviour? *Progr. Brain Res.*, 2008, v, 170, № 2, p. 277-290.
8. *Broman J., Rinvik E., Sassoe-Pognetto M., Shandiz H. K., Ottersen O, p.* Glutamate. In: The rat nervous system. San Diego: Elsevier., 2004, p. 1269—1292.
9. *Broughton R.* Phylogenetic evolution of sleep systems. In: The sleeping brain. Perspectives in the brain sciences. M. H. Chase (Ed). Los Angeles, Univ. of California, 1972, p. 19-24.
10. *Butler A.D.* The evolution of the dorsal pallium in the telencephalon of amniotes: Cladistic analysis and a new hypothesis. *Brain Res. Rev.*, 1994, v, 19, p. 66-101.
11. *Dupuy J. J., Coindet J., Jouvet M.* Increase of paradoxical sleep by electrical stimulation within lateral ventricles of rat. *Neurosci. Lett.* 1983, v, 40, N 3, p. 309—313.
12. *Engelman T.W.* Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nerven Physiologie. Über die elektrischen Erregungen im allgemeinen. *Arch. Physiol.* 1875, v, 3, p. 247.
13. *Gramsbergen A., Schwatze P., Precht H.F.R.* The postnatal development of behavioral states in the rat. *Dev. Psychobiol.*, 1970, v, 3, p. 267-280.
14. *Harste K.M., Rechtshaffen A.* The effect of amphetamine, Nembutal, alpha-methylthirosine and parachlorphenilalanine on sleep related spike activity of the tortoise (*Geochelone carbonaria*) and on the cat ventral hippocampus spike. *Brain Behav. Evolution*, 1982, v, 21, N 1, p. 199-222.
15. *Jackson J.H.* On evolution and dissolution of the nervous system. (1884.) Цит. по: Hierarchies in Neurology. A reappraisal of Jacksonian concept . London, Berlin: Springer Verlag., 1989, p. 183.
16. *Jackson J.H.* On the anatomical, physiological and pathological investigation of epilepsies. West Riving. Lunatic Asylum Med. Rep., 1873, p. 315-339.
17. *Jackson J.H.* Study of convulsions. Tr. St. Andrews Med. Grad. Assoc. 1870, v, 3., N 1, p. 1-45. In: Selected writing of J. H. Jackson., Vol. 1. On epilepsy and epileptic form convulsions. London: Hodder & Stoughton., 1931, p. 8-36.
18. *Jouvet M.* How sleep was dissociated into two states: telencephalic and rhombencephalic sleep? *Arch. Ital. Biol.*, 2004, v, 142, N 4, p. 259–274.
19. *Jouvet M.* Telencephalic and rhombencephalic sleep in the cat. In: The nature of sleep. London, 1961, p.188-206.
20. *Jouvet-Moumier D., Astic L., Lacote D.* Ontogenesis of the sleep in rat, cat and guinea pig during the first postnatal month. *Develop. Physiol.*, 1969, v, 2, N 4, p. 216-239.
21. *Kavanau J.L.* Memory, sleep and the evolution of mechanisms of synaptic efficacy maintenance. *Neurosci.*, 1997, v, 79, N 1, p. 7-44.
22. *Kavanau J.L.* Origin and evolution of sleep: roles of vision and endothermy. *Brain Res. Bull.*, 1997, v, 42, N. 4, p. 245-264.
23. *Lesku J.A., Roth T.C.2-d, Amlaner C.J., Lima S.L.* A phylogenetic analysis of sleep architecture in mammals: the integration of anatomy, physiology, and ecology. *Am. Nat.*, 2006, v, 168, N 4, p. 441-453.
24. *Louis-Coindet J., Debru C.* Increase of paradoxical sleep episodes after electrical stimulation of the lateral and third ventricles in the rat. *Neurosci. Lett.*, 1988, v, 91, N 2, p. 165—171.
25. *Lyamin O.I., Muchametov L.M., Sigel D.M.* Behavioral and physiological adaptations of aquatic mammals for sleep in the water environment. *Marine mammals of the Holarctic.* 2006, p. 334-337.

26. *Meddis R.* The evolution of sleep. In: Sleep mechanisms and functions in human and animal - an evolutionary perspective. A.Mayes (Ed.). Berkshire: Van Nostrand Reinhold., 1983, p. 57-106.
27. *Monti M., Monti D.* The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. *Sleep Med.*, 2007, v, 11, N 2, p. 113-133.
28. *Monti J.M., Jantos H.* The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. *Prog. Brain Res.*, 2008, v, 17, p. 625-646.
29. *Parmeggiani P.L.* Interaction between sleep and thermoregulation: an aspect of the control of behavioral states. *Sleep.*, 1987, v, 10, p. 426-435.
30. *Poulain D.A., Wakerley J.B.* Electrophysiology of hypothalamic magnocellular neurons secreting oxytocin and vasopressin. *Neurosci.*, 1982, v, 7, N 4, p. 773-808.
31. *Preyer W.* Physiologie des Embriountersuchungen ueber die Lebenser Shianungen von der Geburt. Leipzig: Th.Grieben's Verlag (L. Fernau), 1885.
32. *Rattenborg N.C.* Evolution of slow-wave sleep and palliopallial connectivity in mammals and birds: a hypothesis. *Brain Res. Bull.*, 2006, v, 69, N 1, p. 20-29.
33. *Renaud L. P., Bourque C. W.* Neurophysiology and neuropharmacology of hypothalamic magnocellular neurons secreting vasopressin and oxytocin. *Prog. Neurobiol.*, 1991, v. 36, N 1, p. 131-169.
34. *Rial R.V., Nicolau M.C., Gamundi A., Akarir M., Aparicio S., Garau C. et al.* The trivial function of sleep. *Sleep Med. Rev.* 2007, v, 11, N 4, p. 311-325.
35. *Siegel J.M., Manger P.R., Nienhuis R. et al.* Monotremes and the evolution of rapid eye movement sleep. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 1998, v, 353, N 1372, p. 1147-1157.
36. *Siegel J.M., Manger P.R., Nienhuis R. et al.* Monotremes and the evolution of rapid eye movement sleep. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 1998, v, 353, N. 1372, p. 1147-1157.
37. *Spencer H.* The Principles of Sociology. vol.2, N-Y: D. Appleton and Comp. 1900, p.730.
38. *Steriade M., Mc Carley R.W.* Brainstem control of wakefulness and sleep. N.-Y.: Plenum Press., 2001, p. 499.
39. *Steward J.* Theory of culture change. The methodology of multilinear evolution. Urbana: University of Illinois Press, 1955, p. 46-47.
40. *Webb W.B. Agnew H. W.* Sleep stage characteristics of long and short sleepers. *Science.*, 1970, v, 168, № 3927, p. 146-147.
41. *Аристакесян Е.А.* Сравнительный нейрофизиологический анализ цикла бодрствование-сон в раннем постнатальном онтогенезе у крыс и морских свинок. *Журн. эволюц. биохимии и физиол.*, 1997, т. 33, 6, с. 622 – 630.
42. *Аристакесян Е.А., Карманова И.Г.* Некоторые примеры рекапитуляции и филогенетических этапов формирования цикла бодрствование-сон млекопитающих. *Журн. эволюц. биохимии и физиол.*, 1998, т. 34, 3, с. 492-501.
43. *Аристакесян Е.А., Карманова И.Г.* Развитие активированной фазы сна в фило- и онтогенезе. *Журн. эволюц. биохимии и физиол.* 1995, т. 31, 2, с. 346-365.
44. *Бархатова В.П.* Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. М., 1988, с. 4-23.
45. *Белехова М.Г.* Научные школы: традиции, догмы, Прогресс в изучении эволюции мозга. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 2008, т. 94, 9, с. 1048-1070.
46. *Бернштейн Н.А.* О построении движений. М., 1947.
47. *Блинков С.М., Глезер И.И.* Мозг человека в цифрах и таблицах. Л., 1964.
48. *Бэлл Д.* Грядущее постиндустриальное общество. Опыт социального прогнозирования. (1973). М.: Academia, 2004.
49. *Ватаев С.И., Оганесян Г.А., Климаш А.В., Кондаков Е.Н.* Эффекты чрезликворной электростимуляции мозга на фоне разных состояний в цикле бодрствование-сон крыс. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова,* 2009, т. 95, 6, с. 601-609.
50. *Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г.* Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М., 2002.

51. *Веселкин Н.П.* Эволюция конечного мозга позвоночных. Вестник РФФИ. 2017, 1, с. 52-59.
52. *Войно-Ясенецкий А. В.* Первичные ритмы возбуждения в онтогенезе. Л., 1974.
53. *Гриневиц В.В., Поленов А.Л.* Эволюция нонапептидергических и нейросекреторных центров гипоталамуса у позвоночных. Журн. эволюц. биохимии и физиол. 1994, т. 30, 2, с. 270-292.
54. *Дарвин Ч.* О происхождении видов путем естественного отбора или сохранении благоприятствуемых пород в борьбе за существование. (On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life. 1859.) М., Л., 1935, с. 101-519.
55. *Джой М.Л. Дж., Лебедев В.П., Гати Дж.* Плотности тока и пути его распространения в мозге кролика при транскраниальной электростимуляции: изучение с помощью МРТ. В кн.: Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. СПб, 2001, с. 126-147.
56. *Карамян А.И.* Эволюция конечного мозга позвоночных. Л., 1976.
57. *Карманова И.Г.* Новое об особенностях сна и организации цикла бодрствование-сон холоднокровных позвоночных. Журн. эволюц. биохимии и физиол., 1996, т. 32, 4, с. 511-535.
58. *Карманова И.Г.* Первичный сон позвоночных и его роль в генезе гипобюоза и зимней спячки млекопитающих. Журн. эволюц. биохимии и физиол., 1984, т. 20, 1, с. 49-52.
59. *Карманова И.Г.* Эволюция сна: этапы формирования цикла "бодрствование-сон" в ряду позвоночных. Л., 1977.
60. *Карманова И.Г., Оганесян Г.А.* Физиология и патология цикла бодрствование-сон: эволюционные аспекты. СПб., 1994.
61. *Коштова Х.С.* Физиология и теория развития (некоторые вопросы). Под знаменем марксизма. 1932, 5-6, с. 54-89.
62. *Люкас К.* Эволюция функций животных. (1908). Журн. эволюц. биохимии и физиол. 1986, т. 22, 6, с. 525-531.
63. *Мухаметов Л.М.* Сравнительная физиология сна млекопитающих. Итоги науки и техники. Физиология человека и животных М.: ВИНТИ, 1986, т. 31, с. 111-177.
64. *Наточин Ю.В.* Возникновение мембран В кн.: Проблемы происхождения жизни. Сборник научных статей. М.: ПИН РАН, 2009, с. 215-228.
65. *Наточин Ю.В.* Палеофизиология. В кн.: Палеонтология. Стратиграфия. Астро-биология. К 80-летию А.Ю.Розанова. (Отв ред, С. В.Рожнов). М.: ПИН РАН, 2016, с. 279-293.
66. *Наточин Ю.В.* Проблемы эволюционной физиологии водно-солевого обмена. Л., 1984.
67. *Наточин Ю.В.* Эволюционная физиология. Журн. эволюц. биохимии и физиол. 2017, т. 53, 2, с. 139-150.
68. *Оганесян Г.А., Аристакесян Е.А., Карманова И.Г., Евсюкова И.И.* Проявления диссоциации центральной нервной системы в цикле бодрствование-сон у млекопитающих. Журн. эволюц. биохимии и физиол., 2003, т. 39, 6, с. 618-624.
69. *Оганесян Г.А., Аристакесян Е.А., Романова И.В., Белова В.А., Артамохина И.В.* Дофаминергическая nigростриатная система в условиях депривации сна у крыс. Рос. физиол. журн. им. И. М.Сеченова, 2007, т. 93, 12, с. 1344-1354.
70. *Оганесян Г.А., Аристакесян Е.А., Романова И.В., Ватаев С.И., Кузик В.В., Камбарова Д.К.* Вопросы эволюции цикла бодрствование-сон. Часть 1: Нейрофизиологические аспекты. Биосфера, 2011, т. 3, 4, с. 514 – 531.
71. *Оганесян Г.А., Карманова И.Г., Шустин В.А., Корзенев А.В., Арестова М.В.* Эволюционно-диссолюционный анализ цикла бодрствование-сон при болезни Жилия де ла Туретта. Журн. эволюц. биохимии и физиол., 1996. т. 32, 4, с. 478-487.
72. *Оганесян Г.А., Романова И.В., Аристакесян Е.А., Ватаев С.И.* Эволюция цикла бодрствование-сон и телэнцефало-диэнцефальное взаимодействие у позвоночных. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова, 2011, т. 97, 4, с. 337-350.

73. *Оганесян Г.А., Романова И.В., Аристакесян Е.А. и др.* Дофаминергическая система телэнцефало-диэнцефальных отделов головного мозга позвоночных в организации цикла бодрствование-сон. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2008, т. 94, 9, с. 1071-1091.
74. *Оганесян Г.А., Романова И.В., Глазова М.В., Артамохина И.В., Белова В.А.* О механизмах участия возбуждающих нейротрансмиттерных систем переднего мозга в регуляции двигательной активности позвоночных. В кн.: Актуальные проблемы интегративной деятельности и пластичности нервной системы. Ереван, 2009, с. 231- 235.
75. *Ониани Т.Н.* Парадоксальный сон и регуляция мотивационных процессов. В кн.: Нейрофизиология мотиваций, памяти и цикла бодрствование-сон. Тбилиси, 1985, с. 9-58.
76. *Орбели Л.А.* Об эволюционном принципе в физиологии. Природа, 1933, 3-4, с. 77-86.
77. *Орбели Л.А.* Основные задачи и методы эволюционной физиологии. Избр. труды. т.1. М., Л.,1961,с. 59-68.
78. *Отеллин В.А., Арушанян Э.Б.* Нигро-стрионигральная система. М., 1989.
79. *Павлов И.П.* Полное соб. соч., М., 1951, т. 4, с. 266.
80. *Поленов А.Л., Кулаковский Э.Е.* Происхождение и эволюция нейроэндокринных клеток и нейрогормональной регуляции у Metazoa. В кн.: Основы современной физиологии (нейроэндокринология). Кн.1, ч. 1. СПб., 1993, с. 139-187.
81. *Самойлов Я.В.* Биолиты. Палеофизиология (палеобиохимия), Л., 1929.
82. *Северцев А.Н.* Главные направления эволюционного процесса. Морфографическая теория эволюции. (нем. изд. 1931). М., Л., 1939.
83. *Силькис И.Г.* Гипотетический механизм взаимовлияний нейромодуляторов при парадоксальном сне. Нейрохимия, 2006, т. 23, 4, с. 299-309.
84. *Сорокин П.* Человек. Цивилизация. Общество. М., 1992.
85. *Тимирязев К.А.* Исторический метод в биологии. М., 1942.
86. *Толкунов Б.Ф.* Стриатум и сенсорная специализация нейронной сети. Л., 1978.
87. *Торфлер Э.* Шок будущего. М.,1970.
88. *Уайт Л.* Избранное: Эволюция культуры. М., 2004.
89. *Уэбстер Ф.* Теории информационного общества. М., 2004.
90. *Фрейд З.* Психология масс и анализ человеческого Я. (1921). М., 1996.