

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК**

**Российское общество сомнологов (член ANSS/ESRS)  
Российское общество кардиологов  
ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр  
им. В.А. Алмазова» Минздрава России**

при поддержке

**Российского Гуманитарного Научного Фонда**

## **МАТЕРИАЛЫ**

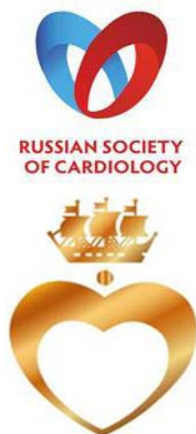
**8-ой Российской молодежной школы-конференции  
с международным участием**

**«Сон - окно в мир бодрствования»**

**14-16 мая 2015**

Поддержано грантом РГНФ (15-06-14128)

**Санкт-Петербург, 2015**



**RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES (RAS)**

**Russian Society of Somnologists (ANSS/ESRS member))**

**Russian Society of Cardiology**

**Federal Almazov Medical Research Centre**

**Russian Humanitarian Scientific Foundation**

## **PROCEEDINGS**

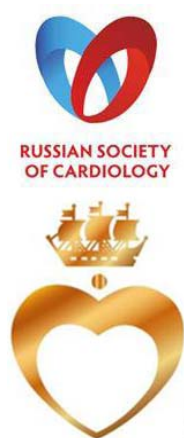
Of the 8th International Youth Workshop

**«Sleep: a window to the world of wakefulness»**

**May 14-16, 2015**

Supported by RFH (15-06-14128)

**Saint Petersburg, Russia**



## YOUTH ORGANIZING COMMITTEE

- **Chairperson:** Lyudmila Korostovtseva, MD, PhD, Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia [korostovtseva@almazovcentre.ru](mailto:korostovtseva@almazovcentre.ru)
- **Co-Chairperson:** Rutskova Yelizaveta, Elizaveta Rutskova, PhD, Institute of Higher Nervous Activity/Neurophysiology RAS, Moscow [erutskova@gmail.com](mailto:erutskova@gmail.com)
- **Vice-Chairperson:** Irina Zavalko, MD, Institute of Biomedical problems, Moscow, [ilrusakova@gmail.com](mailto:ilrusakova@gmail.com)
- **Co-Vice-Chairperson:** Mikhail Bochkarev, MD, PhD, Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, [somnology@almazovcentre.ru](mailto:somnology@almazovcentre.ru)
- **Co-Vice-Chairperson:** Ksenia Lapshina, PhD, the Institute of the Evolutionary Physiology and Biochemistry b.a. I.M. Sechenov, St Petersburg, [ksenia.lapshina@gmail.com](mailto:ksenia.lapshina@gmail.com)

### Program committee:

- **Vladimir M. Kovalzon**, PhD, Professor, Severtsov Institute Ecology/Evolution RAS, Moscow, President of the Russian Society of Somnologists (RSS)
- **Evgeniy V. Shlyakhto**, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, the President of Russian Society of Cardiology, Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia
- **Yurii V. Sviryaev**, MD, PhD, Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia
- **Vladimir B. Dorokhov**, PhD, Professor, Institute of Higher Nervous Activity/Neurophysiology RAS, Moscow, Vice-President of RSS
- **Gennadiy V. Kovrov**, MD, PhD, Professor, MD, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Vice-president of RSS
- **Evgeniy V. Verbitskiy**, PhD, Professor, Institute of Arid Zones SSC RAS, Rostov-on-Don, Vice-President of RSS
- **Aleksandra O. Konradi**, MD, PhD, Professor, Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia
- **Yurii F. Pastukhov**, PhD, Professor, the Institute of the Evolutionary Physiology and Biochemistry b.a. I.M. Sechenov, St Petersburg, Russia

## МОЛОДЕЖНЫЙ ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

- **Людмила Коростовцева**, к.м.н., ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург [korostovtseva@almazovcentre.ru](mailto:korostovtseva@almazovcentre.ru)
- **Елизавета Руцкова**, к.б.н., Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва [erutskova@gmail.com](mailto:erutskova@gmail.com)
- **Ирина Завалко**, ФГБУ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва [ilrusakova@gmail.com](mailto:ilrusakova@gmail.com)
- **Михаил Бочкарёв**, к.м.н., ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург [somnology@almazovcentre.ru](mailto:somnology@almazovcentre.ru)
- **Ксения Лапшина**, к.б.н., ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург [ksenia.lapshina@gmail.com](mailto:ksenia.lapshina@gmail.com)

## ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ:

- **Владимир М. Ковальзон**, д.б.н., президент Российского общества сомнологов, ФГБУН «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова» РАН, Москва
- **Евгений В. Шляхто**, д.м.н., профессор, академик РАН, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Александра О. Конради**, д.м.н., профессор, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Евгений В. Вербицкий**, д.б.н., профессор, вице-президент Российского общества сомнологов, Институт аридных зон ЮНЦ РАН, Ростов-на-Дону
- **Владимир Б. Дорохов**, д.б.н., вице-президент Российского общества сомнологов, ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва
- **Геннадий В. Ковров**, д.м.н., профессор, вице-президент Российского общества сомнологов, ФГБУ «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва
- **Юрий Ф. Пастухов**, д.б.н., профессор, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург
- **Юрий В. Свириев**, д.м.н., ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

## Оргкомитет школы-конференции благодарит за поддержку следующие организации:

- ОАО «Химико-Фармацевтический Комбинат «АКРИХИН» (РОССИЯ)
- WEINMANN (ГЕРМАНИЯ);
- ООО "НЕЙРОСОФТ" (РОССИЯ)
- "ИПСЕН ФАРМА" (ФРАНЦИЯ)
- "ЮНИФАРМ, ИНК." (США)
- ЗАО "ИНКАРТ" (РОССИЯ)
- "УНИМЕДИКА" (РОССИЯ)
- "SLEEP SYSTEMS"(РОССИЯ)

## Content

Lectures and papers	6-39
Abstacts	40-111
Lecture and Abstract alphabetical index (eng)	112-115
Lecture and Abstract alphabetical index (rus)	116-118

## Оглавление

Лекции и статьи	6-39
Тезисы докладов	40-111
Алфавитный список лекций и тезисов (англ)	112-115
Алфавитный список лекций и тезисов (рус)	116-118

## ЛЕКЦИИ И ДОКЛАДЫ

## LECTURES AND PAPERS

---

### THE FUTURE OF SLEEP RESEARCH AND SLEEP MEDICINE IN EUROPE: A NEED FOR ACADEMIC MULTIDISCIPLINARY SLEEP CENTRES

*Bassetti C.L.<sup>1</sup>, Dijk D.-J.<sup>2</sup>, Dogas Z.<sup>3</sup>, Levy P.<sup>4</sup>, Nobili L.L.<sup>5</sup>, Peigneux Ph.<sup>6</sup>,  
Pollmächer T.<sup>7</sup>, Riemann D.<sup>8</sup> and Skene D.J.<sup>9</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Neurology, University Hospital Bern, Switzerland and  
Neurocenter of Southern Switzerland, Lugano*

*<sup>2</sup> Surrey Sleep Research Centre, Faculty of Health and Medical  
Sciences, University of Surrey, Guildford, UK*

*<sup>3</sup>Department of Neuroscience, University of Split,  
School of Medicine, Split, Croatia*

*<sup>4</sup>Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle Cardio-Respiratoire,  
CHU, Grenoble, France*

*<sup>5</sup>Centre of Sleep Medicine, Department of Neuroscience,  
Niguarda Hospital, Milan, Italy*

*<sup>6</sup>Neuropsychology and Functional Neuroimaging, Research Unit,  
Université Libre de Bruxelles (ULB) and Cyclotron Research Centre,  
Université de Liège (ULg), Belgium*

*<sup>7</sup>Klinikum Ingolstadt, Center of Mental Health, Ingolstadt, Germany*

*<sup>8</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Freiburg, University  
Medical Center, Germany*

*<sup>9</sup>Centre for Chronobiology, Faculty of Health and Medical Sciences,  
University of Surrey, Guildford, Surrey, UK*

The European Sleep Research Society (ESRS) embraces sleep research and sleep medicine in Europe in its mission. The history of the society (and its journal), the scientific and teaching contents of the bi-annual meetings, the activities and composition of the ESRS board and its bodies reflect a strong commitment to the entire field of sleep. Within this framework and on the occasion of the 40<sup>th</sup> birthday of the society it is important to reflect how sleep research and sleep medicine could be further developed in Europe and, more specifically, the strategic and institutional steps that may be needed to achieve this goal.

Basic (animal and human) sleep research activities in the sleep field started and developed in Europe under the remit of academic centres/universities. Similarly, most clinical and research activities in the field of sleep medicine were also initiated by academic institutions, usually medical faculties. The use of similar, EEG-centred neurophysiological methods made communication and interaction within the entire sleep field relatively straightforward until the 19 sixties and seventies.

Over the last few decades, profound changes in the sleep field have taken place. On the one hand, basic sleep research has diversified using new research approaches (e.g. neuroimaging, neurochemistry, genetics, molecular biology, chronobiology) and tools. On the other hand, sleep medicine has developed within traditional medicine (e.g. pulmonology, neurology, psychiatry, pediatrics) and non-medicine (e.g. psychology) specialties and spread in many European countries to non-academic hospitals and clinicians in private practice. As a result the sleep field has expanded but also “fragmented” into multiple areas with specific activities and expertise.

Today, only in a few (mostly academic) European centres do basic sleep research and multidisciplinary sleep medicine activities co-exist and interact “under the same roof”. Is this co-existence useful? Or should we rather accept an “atomization” (fragmentation) of the sleep field (as can be seen in research and clinical practice in general) and consider such multidisciplinary academic sleep centres as “relicts” of the past without any usefulness (and therefore justification) for the future?

Here we advocate that such centres are of great importance for the future development of both sleep research and sleep medicine, for the following reasons:

1) Although basic sleep research is well advanced in many areas, its translation into clinical reality, however, remains limited to some of them (e.g. chronobiology, cognitive neurosciences, genetics,...).

2) The evolution of sleep medicine (like any other medical specialty) requires regular and direct contact with sleep research, in order to allow a rapid and effective “translation” of knowledge (well illustrated by the discovery of the hypocretin neuronal system then within a few years of its role in physiology and narcolepsy).

3) Conversely, basic sleep researchers should be aware of and consider in their agenda the key-questions arising in the clinical arena (e.g. the role of the thalamus in sleep physiology was also triggered by the description of fatal familial insomnia).

4) Multiple sleep-wake disturbances quite frequently co-exist in a single patient (e.g. insomnia and/or daytime sleepiness with sleep-associated breathing disturbances), making a multidisciplinary clinical and research approach most adequate and effective.

5) The creation of a “critical mass” of interacting sleep researchers and clinicians is essential for educational (e.g. for the creation of master/PhD programs), political/academic, and – last but not least - financial (e.g. acquisition of competitive grants) gains.

The sleep field because of its strong inter- and multidisciplinary nature and the above-mentioned points represents an ideal example of modern medicine and biology and as such merits appropriate academic recognition. We believe that in order to guarantee the further development and growth of sleep research and sleep medicine, it will be necessary to create formal structures in which sleep research and sleep medicine can interact and develop in a comprehensive way.

Following the recognition of sleep medicine as an independent medical speciality\* in 2005 by the accreditation council on graduate medical education, in 2006 the American National Academy of Sciences recognized sleep disorders and sleep deprivation as an “unmet public health problem” and recommended the creation of interdisciplinary academic sleep programs. At that time (2006) only the Universities of Philadelphia (1991) and Harvard (2001) had already established comprehensive academic interdisciplinary sleep centers.

Based in the University of Pennsylvania Department of Medicine, the University of Philadelphia division’s membership reflects the multidisciplinary nature of sleep medicine and research ([www.med.upenn.edu/sleepctr/](http://www.med.upenn.edu/sleepctr/)): *“The Division of Sleep Medicine provides high quality care serving patients with the whole range of sleep disorders. In providing care, the division ensures that findings from our research and that of others is transferred into practice. Our fellows come from many different disciplines, and receive training in all aspects of sleep medicine.”* Since 2006 five additional centers (Emory University, Northwestern University, Stanford University, University of Pittsburgh, University of Wisconsin) have been created (A. Pack, personal communication, August 2012).

Comparable initiatives in Europe are not yet completely achieved, although there is some progress in various and complementary forms. For instance, the Surrey Sleep Research Centre (<http://www2.surrey.ac.uk/fhms/research/centres/ssrc/>) is currently primarily focused on multidisciplinary and translational sleep research ranging from genetic studies to informatics, whereas the Freiburg University Center for Sleep Research and Sleep Medicine (<http://www.uniklinik-freiburg.de/psych/live/index.html>) develops an integrated clinical sleep medicine approach with research emphasis in the fields of psychiatric sleep and insomnia. Although similar initiatives also exist in other European Universities (e.g. Bern, Lyon, Milano, Split, Zurich), we still need a clear and well-defined academic anchoring for sleep medicine, sleep research and education of future sleep professionals.

In this respect, we believe that the following steps should be considered in the institutionalization of sleep at European universities:

1) Medicine, psychological and biological sciences faculties (and wherever possible other faculties e.g. sociology, arts and literature, economics ...) should ideally be involved.

2) Within faculties sleep centres should embrace both preclinical (e.g. physiology, anatomy, biochemistry, pharmacology, genetics, neuroscience ...) and clinical departments.

3) Within the clinical realm, the sleep centre should involve researchers and clinicians from as many specialties as possible including pulmonology, psychiatry and psychotherapy, psychology, neurology, paediatrics, ENT, nursing and possibly others (such as dental medicine, sports and nutritional medicine).

4) Given the current economic climate in Europe it seems unlikely that governing bodies of universities and faculties will be likely to invest substantial sums of money to institutionalize such sleep centres. Nevertheless, as a first step,



clinicians and researchers at a European university should create workgroups/teams to promote joint educational and dissemination activities to raise awareness and attention to the sleep field. This can be manifested in the creation of Masters programs, and in series of seminars and lectures aiming at students in different fields, as well as to the general public.

5) In a next step the governing structures of the universities and faculties should be asked to grant the formation of multidisciplinary academic sleep centres, suggesting a formal structure for participants involved. A first practical step could be the establishment of joint websites and coordinated efforts to channel the flow of patients in the different out- and inpatient departments. Working closer together in research may also encourage application for interdisciplinary research grants, including those at EU level. Of particular importance is also the development of educational modules and curricula (e.g. master/PhD programs) for medical and non-medical students (e.g. postgraduates, nurses, technologists).

6) The European Sleep Research Society as a roof European sleep society maybe of significant help as a partner in this process. ESRS initiates and supports both the European educational activities in sleep, and the European sleep networks. It is also dedicated to set the European standards for education and certification of both medical and non-medical sleep experts, as well as for accreditation of sleep medicine centres. ESRS is currently in the process of publishing a catalogue of knowledge and skills for sleep specialists (medical, non-medical, and technologists) that could be used as a basis for the development of a standard European education curriculum in sleep.

7) It is unlikely that this kind of proposed development will take place at many universities throughout Europe within the next few years. However, we believe (and hope) that at least in countries where sleep medicine and sleep research are very active such sleep centres can be created and possibly develop into independent interdisciplinary divisions, departments or institutes within single universities.

In conclusion, academic multidisciplinary sleep centres are probably one if not the most crucial factor that will contribute to the future of the sleep field in Europe. This will be made possible only if all ESRS members actively engage and interact above disciplinary boundaries to develop novel, both sleep research, sleep medicine, and education-dedicated structures within our universities.

# ORAL APPLIANCE THERAPY FOR SLEEP RELATED BREATHING DISORDERS

*Miguel Meira e Cruz, MSc, DDS  
Chronobiology and Sleep Unit of SOERAD Hospital, Torres Vedras - Portugal  
Portuguese Association of Chronobiology and Sleep Medicine, Portugal*

Sleep-related breathing disorders are a spectrum of conditions characterized by a dysfunctional breath which exclusively occur or exacerbates during sleep time. Within this group of sleep disorders are those with an obstructive character, and in particular Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome (OSAHS). Because of its highly significant prevalence (4% of males and 2% of females) and comorbidities as well as associated high risk of mortality due to accidents and cardiovascular events it should be diagnosed and controlled as early as possible. Sleep hygiene rules including adequate sleep habits should be always recommended as they are very effective as adjunctive treatment, specially in milder forms of the disease. The most common therapeutic option to moderate and severe patients is often the positive pressure, which avoids the collapse of the upper airway during sleep by means of a pneumatic splint along the airway. However this assumed “gold standard” treatment is not always tolerated or adequately used by those patients who need it, as an important percentage of patients are considered non-adherent with clear implications on therapeutic outcomes. Therefore alternative treatments emerged. Oral appliance therapy refer to the use of oral devices to ensure a reconfiguration of some craniofacial and pharyngeal, skeletal and soft tissue-related structures which otherwise would mechanically contribute to upper airway collapse. Although many kinds of devices appeared in the market, there are two main types of oral appliances accepted to be used within adults with obstructive forms of SRBD: mandibular advancement devices (MAD) and tongue retaining devices (TRD). Both were well tested despite MAD has been the preferred target of the major research in the field. A third option: maxillary/palatal expander is often used in younger patients and children, since it produces a maxillary expansion which is a well accepted mode of treatment in pediatric OSAH when subjects presents with a constricted palatal surface or insufficient maxillary growth.

**Mandibular Advancement Devices** MAD are preferentially customized devices fabricated on a variety of materials from dental casts of patient’s dentition and bite registrations taken by a dentist. Bi-block (two pieces) and monoblock (one piece) MAD have no differences in apnea hypopnea index reduction, improved sleepiness and reported side effects but some studies show that bi-block adjustable MAD have a higher treatment success rate even though clinical significance is somewhat controversial. Alternative thermoplastic appliances (boil and bite) are available and are a less expensive option although have reduced rates of treatment success and long time adherence.

Imaging studies confirm the enlargement of the upper airway space with MAD. This enlargement has greater impact in the lateral dimensions of the velopharyngeal region resulting from the direct movement of tissues attached to

mandibular ramus. The tongue is also repositioned with this type of appliance because of the connections between itself and the mandible.

Efficacy of MAD is well documented in terms of reducing snore and obstructive breathing events. MAD has also showed benefits regarding important primary outcomes as daytime sleepiness, hypertension and mood state.

Long-term efficacy of MAD is fairly good and shows stability on the improvement of AHI from 1 to 4 years. Adherence to MAD therapy is higher than to TRD.

**Tongue Retaining Devices** TRD directly hold the tongue with a bulb and pull it forward by suction preventing its collapse into the airway. Current evidence does not support the use of TRD as a first therapeutic option in SRBD as it does with MAD, however, in edentulous patients it could be a useful tool when MAD is not indicated and the patient is non-adherent to CPAP. Data from recent studies suggest that no differences exist between TRD and MAD regarding efficacy and compliance. Snoring seems to have greater reductions with TRD compared with MAD. Although with recognized limitations it is also claimed that TRD have less side effects than MAD. Nasal obstruction is a contraindication since this kind of device does not allow mouth breathing.

**Maxillary Expander** This dento-facial orthopedic therapeutic option is a first line treatment in younger patients isolated or in association with adenotonsillectomy. The mechanism of action is associated to the increased volume of upper airway by means of an increase in palatal width. The main goal of maxillary expansion is to correct existing maxillary constriction. Long-term follow up show stability on the improvement of clinical and polysomnographic signs and symptoms of OSAH in the majority of children treated with this resource. Furthermore in children, RME may prevent future occurrence of OSAH by avoiding perpetuation of conditions that may lead to craniofacial changes, determinants of sleep related breathing disorders. This technique is of major relevance when treatment is taken during prepubertal growth period.

**Conclusions** Oral appliance therapy within odontoestomatologic specialized approach in the scope of Sleep Medicine is an effective treatment for SRBD, not only for improving respiratory parameters as AHI or desaturation index but also for the control of many physiologic and behavioral outcomes. As several kinds of appliances are available as well as different techniques, it is of major relevance to spread the knowledge about it in order to successfully implement this treatment option on the dynamics of a sleep center.

## References

1. *Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H et al.* Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *J Clin Sleep Med.* 2014 Feb 15;10(2):215-27
2. *Lazard D, Blumen M, Lévy P et al.* The tongue-retaining device: Efficacy and side effects in obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2009 Oct 15;5(5):431-38
3. *Pia Villa M, Malagola C, Pagani J et al.* Rapid Maxillary Expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 12-month follow-up. *Sleep Med.* 2007 Mar 8(2):128-134

## PRIMARY AND SECONDARY INSOMNIA

*Ingo Fietze and Thomas Penzel*

*Center for Interdisciplinary Sleep Medicine, Charité – Universitätsmedizin  
Berlin, Germany*

Chronic insomnia had been described and previously defined as a difficulty initiating or maintaining sleep and / or waking up earlier than desired. The last complaint describes the early morning awakening. According to the most recent classification of sleep disorders (ICSD-3) these two complaints were added: resistance to going to bed on appropriate schedule and Difficulty sleeping without parent or caregiver intervention. The prevalence for insomnia is reported to be about 10 % in the population. About 50% of these people require a chronic treatment.

The prevalence of secondary insomnia is not known. Secondary insomnia appears to be common when treating patients with sleep related breathing disorders or with restless legs syndrome.

Patients with obstructive sleep apnea do show secondary insomnia in about 10-20% of all cases. Patients with central type of sleep disordered breathing seen with heart failure or patients with nocturnal hypoventilation when suffering from COPD and other sleep disordered breathing do suffer even more often from non restorative sleep.

The new ICSD-3 classification of sleep disorders states for the management of secondary insomnia complaints that their origin has to be attributed to the primary disorder. Consequently the primary disorder needs to be diagnosed and treated first. Optimal treatment is required first, and only then insomnia needs to be treated as well.

What justifies the need for a treatment of insomnia, especially if other disorders are diagnosed as well?

Until 2014 it is already well studied and understood that too short sleep duration, too low sleep quality, and even more, a combination from both, short and low quality sleep, causes an increased risk for cardiovascular consequences. Possible consequences are arterial hypertension, heart failure, disturbed glucose tolerance, and gaining body weight. Even the probability for cancer may increase as a consequence of too short and low quality sleep [Chao et al. 2010, Fernandez-Mendoza et al. 2012, Jiao et al. 2013, Laugsand et al. 2013, Lou et al. 2012, Parthasarathy et al. 2015, von Rüsten et al. 2012]. Due to the last mentioned risk, the society of oncology decided to develop special guidelines for the management in treating cancer, which considers sleep disorders, especially insomnia (Howell et al. 2014). The enhancement of the immune system is not only important to prevent the initiation of a cancer problem, but also for the success of cancer treatment. Chemotherapy is more effective when sleep has its restorative function.

For the first time Parthasarathy et al. 2015 presented a study on the relationship of mortality and persistent versus intermittent insomnia. In a

population-based cohort, persistent and not intermittent insomnia was associated with increased risk for all-cause and cardiopulmonary mortality and was associated with a steeper increase in inflammation. This shows that chronic low quality sleep increases mortality similar to obstructive sleep apnea. In these patients mortality due to heart disease and cardio-pulmonary disorders is markedly higher than overall cancer mortality within a 20 year follow-up (Parthasarathy et al. 2015).

Until now it has not been studied, but it can be assumed that the additional comorbidity increases this risk exponentially not only in patients with cancer, but also in patients with cardiovascular disorders or in patients with other sleep disorders such as obstructive sleep apnea or restless legs syndrome.

Patients with obstructive sleep disordered breathing do show anyhow an increased risk to suffer from cardiac arrhythmias, arterial hypertension, d. mellitus, stroke, heart failure or myocardial infarction [Gonzaga et al. 2015, Sanchez et al. 2014]. The reason for this is a combination of nocturnal hypoxia, and repeated alterations in vegetative tone. These changes can be objectified by a monitoring of heart rate variability, blood pressure variability, and changes in baroreceptor sensitivity (Glos et al. 2012, Schoebel et al. 2014). These changes have not been observed in patients with primary insomnia until now. Our own studies on 24 hour ECG recordings in these patients did not show an increased risk for cardiac arrhythmias. Changes of baroreceptor sensitivity during daytime were not proven in contrast to those changes in patients with obstructive sleep apnea (Peter et al. 2012). We do see a possible cause for these negative findings in these patients, that the insomnia patients investigated, their natural history of insomnia, their age and their comorbidities were too heterogeneous in our sample. Consequently larger study groups need to be investigated. We are convinced to show these relationships in larger studies, because these pathologies do justify the increased mortality and the increased cardiovascular risk.

One possible transmitter explaining the relationship between low quality sleep and an increased cardiovascular risk can be orexin (Carrive 2013). Orexin from the paraventricular nucleus of the thalamus can influence the heart, the vessels in the gut and the adrenal glands via the sympathetic preganglionic neurons. The influence on the large blood vessels occurs via the rostral ventrolateral medulla and solitary nucleus. One other possible pathological mechanism of insomnia can be the nucleus caudatus which is essentially important for the hyperarousal threshold. An increased activity of these nuclei can increase the vulnerability of sleep, even when insomnia has been treated successfully and perhaps even if the cardiovascular risk had been treated. Further pathological pathways are possible. Examples are the interneurons [Cho et al. 2014]; and the histaminergic system [Torrealba et al: 2014) which had not been much investigated until now.

Still there are many good reasons to treat insomnia in case of an established diagnosis of obstructive sleep apnea or restless legs syndrome.

There is no doubt that moderate and severe sleep apnea needs to be treated. The therapy of choice is nocturnal PAP therapy. In these patients there are two main reasons to treat insomnia in addition. Using PAP therapy, and when the patient is able to fall asleep quickly, then sleep quality in the first half of the night is high. The success of this therapy helps that a possible sleep deprivation is eliminated quickly. These patients report that they fall asleep quickly, but wake up after 3 to 4 hours and do not fall asleep again. The underlying insomnia is going to be demasked by treating the sleep apnea which did disturb sleep so much. The second reason for treating insomnia in patients with obstructive sleep apnea, are problems with falling asleep. These patients do not fall asleep with the PAP therapy. As a consequence these patients do show a very low adherence with PAP therapy and often deny therapy totally. Alternative treatment approaches for the sleep disordered breathing are usually less effective and do not disturb less. Examples for those are MAD, mandibular advancement devices or more invasive methods such as surgery or the hypoglossus pacemaker therapy.

Therefore we recommend that a comorbid insomnia in patients with obstructive sleep apnea should always be considered and discussed. We recommend a stepwise therapy in these patients starting with L-Tryptophan, then antidepressive drugs, until finally Z drugs. A combination of nocturnal PAP treatment and a carefully chosen sleeping pill does ensure a good therapy adherence with PAP therapy and a good sleep in terms of duration and sleep quality.

In patients with restless legs syndrome, in which a therapy with dopamine, which stimulates the sleep-wake system, may unmask the underlying comorbid primary insomnia and even enhances the insomnia. This may be an unwanted side effect of the RLS treatment. In these patients a combination therapy is recommended as well.

There are many challenges to sleep research which may provide scientific reasons and a scientific backup for this kind of clinical management of insomnia. This is especially important to explain the combination therapy to the suffering patients. This is similar important to justify the costs of combination therapy to the health insurance or other paying agencies.

## REFERENCES

1. *Chao CY, Wu JS, Yang YC, Shih CC, Wang RH, Lu FH, Chang CJ.* Sleep duration is a potential risk factor for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2011 Jun;60(6):799-804
2. *Cho JY, Sternberg PW.* Multilevel modulation of a sensory motor circuit during *C. elegans* sleep and arousal. *Cell.* 2014 Jan 16; 156(1-2):249-60
3. *Fernandez-Mendoza JI, Vgontzas AN, Liao D, Shaffer ML, Vela-Bueno A, Basta M, Bixler EO.* Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension.* 2012 Oct; 60(4):929-3
4. *Glos M, Romberg D, Endres S, Fietze I.* Estimation of spontaneous baroreflex sensitivity using transfer function analysis: effects of positive pressure ventilation. *Biomed Tech (Berl).* 2007 Feb;52(1):66-72

5. *Glos M, Romberg D, Endres S, Fietze I.* Estimation of spontaneous baroreflex sensitivity using transfer function analysis: effects of positive pressure ventilation. *Biomed Tech (Berl)*. 2007 Feb;52(1):66-72
6. *Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D.* Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens*. 2015 Mar 12. doi: 10.1038/jhh.2015.15. [Epub ahead of print]
7. *Howell D, Oliver TK, Keller-Olaman S, Davidson JR, Garland S, Samuels C, Savard J, Harris C, Aubin M, Olson K, Sussman J, MacFarlane J, Taylor C.* Sleep disturbance in adults with cancer: a systematic review of evidence for best practices in assessment and management for clinical practice. *Ann Oncol*. 2014 Apr;25(4):791-800
8. *Jiao L, Duan Z, Sangi-Haghpeykar H, Hale L, White DL, El-Serag HB.* Sleep duration and incidence of colorectal cancer in postmenopausal women. *Br J Cancer*. 2013 Jan 15;108(1):213-21
9. *Laugsand LE, Strand LB, Platou C, Vatten LJ, Janszky I.* Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study. *Eur Heart J*. 2014 Jun 1;35(21):1382-93
10. *Lou P, Chen P, Zhang L, Zhang P, Yu J, Zhang N, Wu H, Zhao J.* Relation of sleep quality and sleep duration to type 2 diabetes: a population-based cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2012 Aug 7;2(4). pii: e000956. doi:
11. *Parthasarathy S., Vasquez M.M., Halonen M., Bootzin R., Quan S.F., Martinez F.D., Guerra S.* Persistent Insomnia is Associated with Mortality Risk. *Am J Med*. 2015 Mar;128(3):268-275
12. *Peter J.G., Glos M., Blau A., Penzel T., Baumann G., Fietze I.* Daytime baroreflex sensitivity in patients with primary insomnia. *Clin Res Cardiol*. 2011 Apr; 100(4):351-8
13. *Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F.* Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*. 2013 Mar;1 (1):61-72
14. *Schöbel C, Fietze I, Glos M, Schary I, Blau A, Baumann G, Penzel T.* Nocturnal snoring decreases daytime baroreceptor sensitivity. *Respir Med*. 2014 Jul; 108(7):1049-55
15. *Torrealba F, Riveros ME, Contreras M, Valdes JL.* Histamine and motivation. *Front Syst Neurosci*. 2012 Jul 4 ;6:51. doi: 10.3389/fnsys.2012.00051. eCollection 2012.
16. *von Ruesten A, Weikert C, Fietze I, Boeing H.* Association of sleep duration with chronic diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) - Potsdam study. *PLoS One*. 2012; 7(1):e30972. doi: 10.1371/journal.pone.0030972. Epub 2012 Jan 25.

## SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE IN PANNEXIN-FREE MICE

*Kovalzon V.M.<sup>1</sup>, Moiseenko L.S.<sup>1</sup>, Shestopalov V.I.<sup>2</sup>, Panchin Y.V.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Severtsov Institute Ecology/Evolution,*

*Russian Academy Sciences, Moscow, Russia*

*<sup>2</sup>Bascom Palmer Eye Institute, University Miami School Medicine,*

*Miami, Florida, U.S.A.*

*<sup>3</sup>Kharkevich Institute Information Transmission,*

*Russian Academy Sciences, Moscow, Russia*

## ЦИКЛ БОДРСТВОВАНИЕ-СОН У МЫШЕЙ, ЛИШЕННЫХ ПАННЕКСИНА

*Ковальзон В.М.<sup>1</sup>, Моисеенко Л.С.<sup>1</sup>, Шестопалов В.И.<sup>2</sup>, Панчин Ю.В.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Институт проблем экологии и эволюции*

*им. А.Н.Северцова РАН, Москва*

*<sup>2</sup>Bascom Palmer Eye Institute University of Miami*

*School of Medicine, Miami, Florida, США*

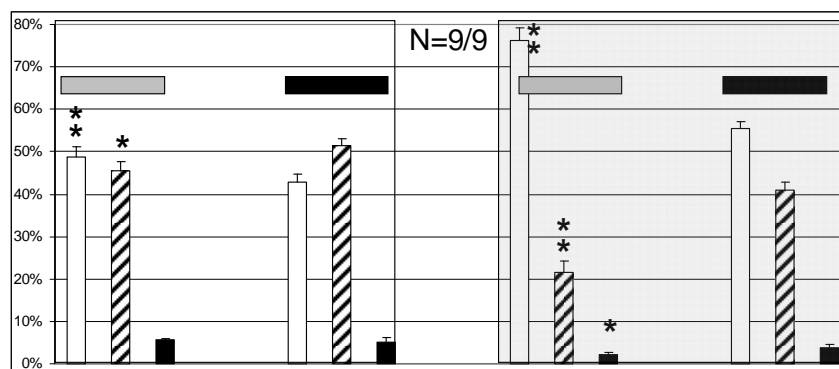
*<sup>3</sup>Институт проблем передачи информации*

*им. А.А.Харкевича, РАН, Москва*

Pannexin is a newly discovered protein capable of gap junction formation and fulfilling several important functions in mammal brain. These functions are mediated by ATP as a signal molecule and its degradation product, the adenosine nucleoside. The role of the last substance as a slow wave sleep factor is well established. The aim of the present study is to answer the question: what is the effect of the innate absence of pannexin in model animals? For this purpose, 9 pannexin<sup>-/-</sup> (brown) and 9 C57Bl/6 mice (served the controls) were implanted (under avertin anaesthesia) with epidural electrodes (4 to each of the animals) to the frontal and parietal cortex plus reference electrode to the nasal bone. After the rest period (at least 1 week), 24 hr continuous recording of the EEG and movement activity (using the accelerometer) was performed. Significant increase in waking percentage and correspondent decrease in slow wave and paradoxical sleep percentages were found in pannexin-free mice as compared to the black controls. These changes were especially pronounced during the dark period of nycthemeron. Possibly, they are the result of the insufficient adenosine production in pannexin-free mice.



Паннексин – недавно открытый белок, образующий межклеточные щелевые контакты и выполняющий в мозге млекопитающих ряд важных функций, опосредуемых АТФ, как сигнальной молекулой, и продуктом ее деградации – нуклеозидом аденозином [1-3]. Для аденозина предполагается, как известно, в том числе и функция фактора медленного сна [4]. Целью настоящей работы был ответ на вопрос – окажет ли влияние на цикл бодрствование-сон врожденное отсутствие паннексина у модельных животных? Для проверки этого предположения 9 мышам, дабл-нокаутным по паннексину, и 9 контрольным мышам линии C57Bl/6j под авертиновым наркозом вживляли эпидуральные электроды (по 4) в лобную и теменную область неокортекса + референт в носовую кость. Каждое животное после операции было помещено в индивидуальную камеру и постоянно подключено с помощью гибкого кабеля к регистрационной системе. Система состояла из миниатюрного 2-канального автономного телеметрического цифрового усилителя биопотенциалов, снабженного 3-канальным акселерометром (конструкция А.А.Троценко). Плата усилителя была подвешена в вертикальном положении и соединена гибкой пружинящей связью с источником питания, жестко закрепленным на потолке камеры с помощью свободно вращающегося в горизонтальной плоскости миниатюрного карабина. Такая конструкция позволяла одновременно регистрировать ЭЭГ и движения животного, не ограничивая его подвижности. Кроме этого, наблюдения за поведением животных вели непрерывно с помощью системы видеомониторинга. Вода и пища были доступны постоянно. Температура в камерах поддерживали на уровне 22-24<sup>0</sup>С. Яркий белый свет в камерах автоматически включался в 9 часов и выключался в 21 час, сменяясь на слабый красный. Период послеоперационного отдыха, восстановления и адаптации животных продолжался не менее 1 недели, после чего проводилась непрерывная круглосуточная регистрация ЭЭГ и двигательной активности животных в сочетании с видеозаписью поведения. Анализ ЭЭГ и механограммы проводился с помощью специальной программы, созданной на основе пакета EDF browser с открытым кодом (А.И.Манолов), по общепринятым критериям и 20-сек эпохам. Статистическая обработка проводилась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.



Результаты исследований представлены на диаграмме, где по оси X отложены состояния животных: бодрствование (белые столбики), медленный сон (косая штриховка) и быстрый сон (черные столбики). По оси Y отложены %% от 12-часовой записи: в правой, затененной части – ночной, в левой, светлой – дневной. Горизонтальными прямоугольниками обозначены: светлым – нокаутные мыши, черным – контрольные. Как видно, нокаутные мыши демонстрировали значительно более высокую представленность бодрствования в светлое (+14%;  $p < 0.01$ ) и, особенно, в темное время суток (+37%;  $p < 0.01$ ), по сравнению с контрольными животными. Соответственно, отмечалась пониженная представленность медленного сна – в светлое (-10%;  $p < 0.05$ ) и в темное (почти в 2 раза,  $p < 0.01$ ) время суток. Отмечалась характерная инверсия соотношений представленности бодрствования и медленного сна в светлое время суток, не характерная для ночных грызунов. Что касается быстрого сна, то его представленность у нокаутных мышей в темное время суток была снижена почти на 40% по сравнению с контролем ( $p < 0.05$ ), а в светлое время демонстрировала недостоверную тенденцию к увеличению.

Таким образом, настоящее исследование показало, что мыши, от рождения лишённые паннексина вследствие генетических манипуляций, демонстрируют, по сравнению с контрольными животными, повышенный уровень бодрствования и пониженный – медленного сна, особенно выраженный в темный, активный период суток. Возможно, что одной из причин нарушений структуры цикла бодрствование-сон у нокаутных по паннексину мышей является недостаточная продукция аденозина в головном мозге.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Litvin O., Tiunova A., Connell-Alberts Y. et al. What is hidden in the pannexin treasure trove: the sneak peek and the guesswork // J. Cell. Mol. Med. 2006. V. 10. No 3. P. 613-634
2. Locovei S., Wang J., Dahl G. Activation of pannexin 1 channels by ATP through P2Y receptors and by cytoplasmic calcium // FEBS Lett. 2006. V. 580. No. 1. P. 239-244
3. Parwez E., Shestopalov V.I., Dermietzel R. et al. Pannexin1 stabilizes synaptic plasticity and is needed for learning // PLoS ONE. 2012. V. 7. No. 12. P. e51767
4. Fredholm B.B. Physiological and pathophysiological roles of adenosine // Sleep Biol. Rhythms. 2011. V. 9. Suppl. 1. P. 24–28

## **SLEEP AND PARKINSON'S DISEASE: COMPARISON OF EEG ANALYSIS IN PATIENTS AND MODEL ANIMALS**

*Kovalzon V.M.<sup>1</sup>, Ugrumov M.V.<sup>2</sup>, Dorokhov V.B.<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Severtsov Institute Ecology/Evolution,  
<sup>2</sup>Koltsov Institute Developmental Biology,  
<sup>3</sup>Institute Higher Nervous Activity/Neurophysiology;  
Russian Academy Sciences, Moscow*

## **СОН И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА – СОПОСТАВЛЕНИЕ ЭЭГ-АНАЛИЗА У БОЛЬНЫХ И У МОДЕЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ**

*Ковальзон В. М.<sup>1</sup>, Угрюмов М. В.<sup>2</sup>, Дорохов В. Б.<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова РАН  
<sup>2</sup>Институт биологии развития им. Н.К.Кольцова РАН  
<sup>3</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии  
РАН, Москва*

The results of study of sleep-wakefulness cycle in experimental models of pre-clinical and early clinical stages of Parkinson's disease are present and compared to some clinical examples. The conclusion is, the increase in activity level and decrease in total amount of slow wave and paradoxical sleep in model animals are taking place at the same circadian period of secretion of pineal melatonin as sleep disorders in patients.

Болезнь Паркинсона (БП) – одна из наиболее социально значимых, и изучение ее биологических основ (наряду с болезнью Альцгеймера, депрессией и инсультом) является важнейшей задачей всего комплекса современных наук о мозге, что было специально отмечено Президентом РАН на научной сессии «Мозг», состоявшейся в декабре 2009 г. [1]. При этом заболевании происходит по неизвестным пока причинам очень медленная (в течение десятков лет), но неуклонная дегенерация дофаминергических (ДА) нейронов компактной части черной субстанции среднего мозга (*SNpc*), проецирующихся в ядра стриатума. Процесс протекает бессимптомно в результате включения компенсаторных механизмов, и лишь на поздней стадии развития заболевания, когда остается меньше половины исходного количества дофамин-содержащих нейронов, а уровень дофамина, доставляемого в стриатум этими нейронами, падает в 4 раза, возникают двигательные, а в дальнейшем – и когнитивные нарушения. Однако начинать лечение в этот период уже слишком поздно, и в истории мировой медицины не было еще ни одного больного, которого удалось бы исцелить. Современная медицина может лишь облегчить симптомы заболевания и, в некоторых случаях, немного замедлить развитие болезни. Поэтому создание

адекватных экспериментальных моделей и поиск ранних маркеров являются сейчас первостепенными задачами [2].

БП, как никакое другое заболевание, сопровождается необычайно разнообразным спектром различных нарушений сна, которые присутствуют у 45-98% больных (по разным данным) и представлены инсомниями, парасомниями, гиперсомниями и другими нарушениями сна и бодрствования. Наиболее важными являются гиперсомнические симптомы (избыточная дневная сонливость, *excessive daytime sleepiness, EDS*, и так называемые «атаки сна»), а также нарушения поведения в фазе быстрого сна (*REM behavior disorders, RBD*) [2].

*EDS* и *RBD* являются ранними предикторами БП, возникая порой за несколько лет, а иногда даже за десятки лет, до появления двигательных нарушений [3]. До половины больных с БП испытывают избыточную дневную сонливость; также примерно у трети больных выявляются нарушения поведения в фазе быстрого сна.

Прогресс в изучении патогенеза нейродегенеративных заболеваний зависит в первую очередь от разработки адекватных экспериментальных моделей. Одной из общепризнанных является модель паркинсонизма, основанная на системном введении черным мышам линии C57 DA пронеуротоксина МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,7-тетрагидропиридин, англ. сокр. *MPTP*). Недавно было показано, что двукратное введение 12 мг/кг МФТП (с 2-часовым интервалом) имитирует доклиническую, а четырехкратное – раннюю клиническую стадии паркинсонизма [4].

Мы провели изучение цикла сон-бодрствование на этих моделях [5]. У черных мышей линии C57 с вживленными электродами для регистрации кортикальной электроэнцефалограммы и электромиограммы проводили круглосуточную фоновую видеополисомнографию при световом цикле 12L/12D, после чего подкожно вводили 24 (2x12) или 48 (4x12) мг/кг МФТП, либо физиологический раствор (контроль), и продолжали регистрацию на 7-е и 14-е сутки после введения. По завершении опытов выполняли морфоконтроль степени разрушения дофаминергической системы. Обнаружено увеличение двигательной активности и суммарной продолжительности бодрствования в темный период суток после введения МФТП по сравнению с контролем. Соответственно, происходило снижение продолжительности быстрого и медленного сна. Эти изменения возникали уже на 7-е сутки регистрации и достигали достоверного уровня на 14-е; они были более выражены после введения 48 мг/кг по сравнению с меньшей дозой. В светлый период суток никаких изменений не было выявлено. Морфоконтроль показал 70% снижение количества дофамин-содержащих нейронов в компактной части черной субстанции после введения 48 мг/кг МФТП и 35% - после введения 24 мг/кг.

Неопубликованные репрезентативные данные, любезно предоставленные нам М.Г.Полужковым (ПМГМУ им. И.М.Сеченова, Москва) и А.Л.Калинкиным (ЦМС ФНКЦ СВМП и МТ ФМБА, Москва), показывают, что, по сравнению с больными того же возраста и пола, но без признаков выраженных нарушений сна, у больных в 1 стадии БП снижена общая продолжительность ночного сна за счет значительного увеличения количества и длительности пробуждений в период сна. При этом несколько снижена представленность дельта-сна (стадия 3) и быстрого сна. А у пациентов в клинической стадии БП, когда дегенерируют более половины нейронов SNpc, обнаружено еще большее уменьшение времени всего ночного сна (на 18%) и времени быстрого сна (в 2 раза) по сравнению со здоровыми испытуемыми [6]. Эти изменения в целом соответствуют тем, которые были нами получены в опытах на экспериментальных МФТП-моделях ранних стадий БП, также в ночное время. Поскольку мыши – ночные животные, то, если связывать изменения параметров сна у пациентов, с одной стороны, и подопытных мышей, с другой, с циркадианной ритмикой, то между ними просматривается мало сходства. Однако если связывать их с ритмом выделения эпифизарного мелатонина, который и у человека, и у животных секретируется в темное время суток, то явное сходство очевидно. Секретция эпифизарного мелатонина играет определенную роль как в развитии самой БП, так и в процессе ее лечения препаратами леводопы [7].

Таким образом, изменения в цикле сна-бодрствования у пациентов по клиническим данным в целом совпадают с теми, которые были нами получены в опытах на мышиных МФТП-моделях доклинической и ранней клинической стадий БП. Это дает основание для дальнейшего использования этой модели при изучении ранних предикторов БП и разработке методов ее лечения.

**Работа поддержана грантом РФФИ (№13-04-00327а)**

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Осипов Ю.С.* Предисловие // Мозг. Фундаментальные и прикладные проблемы. М.: «Наука», 2010. С. 3
2. *Ковальзон В.М., Завалко И.М., Дорохов В.Б.* Болезнь Паркинсона, дофаминергическая система мозга и регуляция сна // Нейродегенеративные заболевания / Ред. Угрюмов М.В. М.:Наука, 2014. Т. 1. С.136-161
3. *Iranzo A.* Sleep–wake changes in the premotor stage of Parkinson disease // J. Neurol. Sci. 2011. V. 310. P. 283–285
4. *Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A. et al.* Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice // Neuroscience. 2011. V. 181. P. 175–188
5. *Манолов А.И., Долгих В.В., Украинцева Ю.В. и др.* Изменение двигательной активности и цикла бодрствование-сон на МФТП-модели болезни Паркинсона у мышей // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2014. Т. 100. №11. С. 1252- 1260
6. *Shpirer I., Miniovitz A., Klein C. et al.* Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson’s disease: A polysomnography study // Movement Disorders. 2007. V. 21. No.9. P. 1432–1438
7. *Bordet R.; Devos D.; Brique S. et al.* Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease // Clinical Neuropharmacology. 2003. V. 26. No. 2. P. 65-72

# WAKEFULNESS AND ITS DISORDERS, CONTROL BY HISTAMINE VIA THE H3-RECEPTOR

*Jian-Sheng Lin, D.Sc., M.D.*

*Laboratory of Integrative Physiology of the Brain Arousal Systems,  
CRNL, INSERM U1028-CNRS UMR 5292,  
School of Medicine, Claude Bernard University  
Lyon, France  
e-mail: [lin@univ-lyon1.fr](mailto:lin@univ-lyon1.fr)*

The histaminergic system fulfils a major role in maintaining the brain awake. Histaminergic neurons are located exclusively in the posterior hypothalamus from where they project to virtually all brain areas. Histaminergic neurons in the mouse and cat discharge tonically and specifically during waking, this firing pattern being the most wake-selective identified in the brain to date (reviewed in [1][2]). Histamine release is also dependent on the behavioral states and circadian clock. During waking, histaminergic neurons activate or facilitate large brain areas, thus contributing to cortical activation.

Indeed, treatments that impair histamine-mediated neurotransmission enhance cortical slow activity and increase sleep. For instance, blockade of histamine synthesis with  $\alpha$ -fluoromethylhistidine markedly reduces histamine levels, decreases waking and increases slow wave sleep in the cat and rodents. In contrast, enhancement of histaminergic neurotransmission (e.g., by inhibiting histamine degradation using SKF91488) promotes waking [1][2] [3]. The absence of histamine synthesis in histidine decarboxylase knockout mice impairs the cortical electroencephalogram (EEG) and has deleterious effects on both sleep and wake quality, thus causing permanent somnolence and behavioral deficits. Consequently, mice that lack brain histamine are unable to remain awake when high vigilance is required, e.g. at lights off or when they are placed in a new environment [2].

Current data indicate that histaminergic neurons have a key role in maintaining the brain awake under normal conditions and in the presence of behavioral challenges. They promote wakefulness through either their direct widespread projections to the cerebral cortex or indirectly via their subcortical targets in the thalamus, basal forebrain and brainstem by interactions with cholinergic and orexinergic neurons (reviewed in [1][2] [3]).

Activation of postsynaptic H1-receptors elicits cell depolarization and tonic neuronal discharge, leading to general brain arousal, while activation of postsynaptic H2-receptors increases neuronal excitability and discharge rate and therefore could promote cortical arousal. The histamine H3-receptors are firstly autoreceptors damping the release and synthesis of histamine and the firing of histaminergic neurons. This action also extends to heteroreceptors on most other neurotransmitter systems, allowing a powerful control over multiple homeostatic functions[1] [2] [3][4].

Since the demonstration that sleep and wakefulness can be modulated by activation/inactivation of H3-receptor in the cat in 1990, it has been hypothesised that H3-receptor constitutes brain target for sleep disorder therapy. Later on, the effects of H3-receptor ligands on the mouse EEG and sleep-waking cycle were assessed in comparison to classical psychostimulants and modafinil, a wake-promoting compound now used world-wide in sleep medicine [3][5]. Data show that the H3-receptor antagonists/inverse agonists, thioperamide and ciproxifan increase waking and cortical fast rhythms and, like modafinil, but unlike amphetamine and caffeine, their waking effects are not accompanied by sleep rebound. Studies using knockout mouse models further confirm the essential role of H3-receptor and histaminergic transmission in the wake properties of H3-receptor inverse agonists. Indeed, ciproxifan does not enhance wakefulness in knockout mice lacking either histamine synthesis or H1- or H3-receptor whereas its waking effect is maintained in H2-receptor knockout mice. These data validate the hypothesis that H3-receptor inverse agonists, through disinhibition of H3-autoreceptors, enhance synaptic histamine, which in turn activates postsynaptic H1-receptor promoting wakefulness. Interestingly, amphetamine and modafinil, despite their potent arousal effects, appear unlikely to depend on histaminergic mechanism as their effects still occur in histamine deficient mice[3] [4][6].

Recently, a number of potent, selective and safer H3-receptor inverse agonists were assessed in preclinical/clinical models of sleep disorders. In orexin knockout narcoleptic mice, modafinil improves waking but allows the narcoleptic episodes to persist, while pitolisant, a clinically suitable H3-receptor inverse agonist, improves waking and suppresses narcoleptic episodes as well. Interestingly, co-administration with modafinil significantly enhances the anti-somnolent and anti-narcoleptic effects of pitolisant[7]. In adult and teenager narcoleptic patients, pitolisant improves excessive daytime sleepiness whilst its possible anti-cataleptic effect is now under clinical trials[7] [8]. Finally, pitolisant also has been shown to improve excessive daytime sleepiness associated with Parkinson disease and sleep apnoea[3].

These data together with the properties of H3-receptor provide quite favourable attributes to make this a most promising target for pharmacological interventions of sleep disorders associated with narcolepsy, Parkinson's disease, and other neuropsychiatric indications.

## REFERENCES

5. *Lin J.S.*, Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. *Sleep Med. Rev.*, 4 (5): 471-503, 2000.
6. *Lin J.S., Anaclet C., Sergeeva O.A., Haas H.L.*, The waking brain: an update. *Cell. Mol. Life Sci.*, 68 (15): 2499-2512, 2011.
7. *Lin J.S., Sergeeva O.A., Haas H.L.*, Histamine H3 receptors and sleep-wake regulation. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 336 (1): 17-23, 2012.
8. *Gondard E., Anaclet C., Zhang M., Guo R.X., Buda C., Guidon G., Franco P., Kotani H., Lin J.S.* Increased histaminergic neurotransmission and sleep-wake alterations: study in histamine H3-receptor knock-out mice. *Neuropsychopharmacol.*, 38 (6): 1015-1031, 2013.
9. *Lin J.S., Hou Y., Jouvet M.* Potential brain targets for amphetamine-, methylphenidate- and modafinil-induced wakefulness, evidenced by c-fos immunocytochemistry in the cat. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 93: 14128-14133, 1996.
10. *Parmentier R., Anaclet C., Guhenec C., Brousseau E., Bricout D., Bozyczko-Coyne D., Spiegel K., Ohtsu H., Williams M., Lin J.S.* The brain H3-receptor as novel therapeutic target for vigilance and sleep-wake disorders, *Biochem. Pharmacol.* 73: 1157-1171, 2007.
11. *Lin J.S., Dauvilliers Y., Arnulf I., Bastuji H., Anaclet A., Parmentier R., Kocher L., Yanagisawa M., Leher P., Ligneau X., Perrin D., Robert P., Roux M., Lecomte J.M., Schwartz J.C.* An inverse agonist of the histamine H3-receptor improves wakefulness in narcolepsy: study in orexin-/- mice and patients, *Neurobiol. Dis.*, 30 (1): 74-83, 2008.
12. *Inocente C., Arnulf I., Bastuji H., Thibault-Stoll A., Raoux A., Reimao R., Lin J.S., Franco P.* Pitolisant, an inverse agonist of the histamine H3 receptor: an alternative stimulant for narcolepsy-cataplexy in teenagers with refractory sleepiness, *Clin. Neuropharmacol.* 35 (2): 55-60, 2012.



## A NEW METHOD OF SEMI-AUTOMATIC OFF-LINE EEG ANALYSIS IN SLEEP-WAKING CYCLE

*Manolov A.I.<sup>1</sup>, Dolgikh V.V.<sup>1</sup>, Ukraintseva Yu.V.<sup>1</sup>,  
Dorokhov V.B.<sup>1</sup>, Moiseenko L.S.<sup>2</sup>, Kovalzon V.M.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Institute Higher Nervous Activity/Neurophysiology,  
Russian Academy of Sciences, Moscow*

*<sup>2</sup>Department Higher Nervous Activity, Biological Faculty,  
Lomonosov Moscow State University*

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

### Summary

Computer programs for automatic analysis of human and animal EEG are widely distributed and used successfully in many fields of physiological studies. Such programs are especially important for sleep studies because traditional expert analysis of the prolonged polysomnographic recordings necessary to divide the states of waking, REM sleep and 3-4 stages of NREM sleep is rather hard and subject-dependent process. We offer a new method of the off-line processing and analysis of EEG, which has some advantages as compared to other present ones. The method bases upon statistically significant linear dependence of the accuracy of an automatic as well as an expert scoring on the width of the sleep-wake EEG spectral cluster silhouettes, and non-linear dependence of the accuracy on the distance between mean spectral characteristics. The data of dependency allow *a priori* estimating the accuracy of an automatic and, to some extent, expert scoring and create an objective criterion of the “quality” of recording.

*Key words: EEG, automatic analysis, sleep-waking states, laboratory mice*

## НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУАВТОМАТИЧЕСКОГО OFF-LINE АНАЛИЗА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ В ЦИКЛЕ БОДРОСТВА-СОНИ

*Манолов А.И.<sup>1</sup>, Долгих В.В.<sup>1</sup>, Украинцева Ю.В.<sup>1</sup>,  
Дорохов В.Б.<sup>1</sup>, Моисеенко Л.С.<sup>2</sup>, Ковальзон В.М.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,  
<sup>2</sup>кафедра физиологии высшей нервной деятельности биологического  
факультета МГУ,*

*<sup>3</sup>Институт проблем экологии и эволюции  
им. А.Н. Северцова РАН, Москва  
e-mail: [kovalzon@sevin.ru](mailto:kovalzon@sevin.ru)*

### Резюме

Компьютерные программы автоматического анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ) человека и животных получили широкое распространение и успешно применяются во многих областях физиологических исследований. Особое значение они имеют для

исследования сна, так как традиционный экспертный анализ длительных записей ЭЭГ для выделения состояния бодрствования, фаз медленного и быстрого сна и стадий медленного сна - довольно трудоемкий и подверженный субъективным влияниям процесс. В данной работе предлагается новый метод *off-line* обработки и анализа ЭЭГ, обладающий определенными преимуществами перед ныне существующими. Метод основан на статистически значимой линейной зависимости точности как автоматического, так и экспертного стадирования от ширины силуэтов кластеров спектральных характеристик электроэнцефалограммы для сна и бодрствования и нелинейной зависимости точности от расстояния между усредненными спектральными характеристиками. Данные зависимости позволяют оценить *a priori* точность автоматического и в, некоторой степени, экспертного стадирования и ввести объективный критерий “качества” записи.

*Ключевые слова: электроэнцефалограмма, автоматический анализ, бодрствование-сон, лабораторные мыши*

## **Введение**

Анализ электрической активности головного мозга (ЭЭГ) занимает важное место в разных областях нейробиологических исследований. Особую роль он играет в сомнологии, где это – единственный объективный показатель, позволяющий отличить спокойное бодрствование и различные нормальные и патологические сноподобные состояния - от естественного сна. Современные методы регистрации и анализа ЭЭГ позволяют наблюдать циклическую структуру сна - закономерную чередующуюся смену полисомнографических<sup>1</sup> (ПСГ) картин в виде фаз и стадий с течением времени - как у человека, так и у лабораторных и даже диких животных в условиях свободного поведения [1]. Как известно, ЭЭГ картины по мере погружения в сон резко изменяются. Для человека характерно появление кортикального тета-ритма в 1-й стадии медленного сна, так называемых «сонных веретен» во 2-й стадии и медленных (дельта-) волн в третьей<sup>2</sup>. Главными признаками быстрого (REM)<sup>3</sup> сна являются быстрые движения глаз и падение мышечного тонуса. ЭЭГ лабораторных грызунов

---

<sup>1</sup> Полисомнограмма (ПСГ) – это параллельная регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электроокулограммы (ЭОГ) и электромиограммы (ЭМГ), необходимая для идентификации состояний в цикле бодрствование-сон человека.

<sup>2</sup> В соответствии с классификацией Американской академии медицины сна (AASM) от 2007 г., фаза медленного (NREM) сна подразделяется на 3 стадии [2]. При этом 3-я стадия представляет собой сумму 3-й и 4-й стадий по общепринятой классификации Рекшаффена и Кэйлса (1967).

<sup>3</sup> Термины «медленный» и «быстрый» сон имеют около десятка пар синонимов (медленноволновый – быстроволновый; обычный, ортодоксальный – парадоксальный; сон без быстрых движений глаз - сон с быстрыми движениями глаз; теленцефалический – ромбэнцефалический; спокойный - активированный и т.д.). Единой общепринятой англоязычной терминологии пока не выработано. Здесь мы используем парные русскоязычные термины, рекомендованные основателем отечественной «медицины сна» и физиологии сна человека, акад. РАМН А.М.Вейном (1928-2003).

также претерпевает характерную динамику в цикле бодрствование-сон, включающую высокоамплитудную синхронизированную ритмику в медленном сне и высокочастотный регулярный гиппокампальный тета-ритм в быстром сне (не путать с кортикальным тета-ритмом в ЭЭГ человека!) [3], который регистрируется и в области теменной коры, куда проецируются клетки дорзального гиппокампа. При этом мышечный тонус исчезает. Поэтому экспертное определение состояний активного бодрствования, спокойного бодрствования, медленного и быстрого сна обычно не представляет затруднений.

Появление цифровых полисомнографов позволило отказаться от «бумажной» регистрации полисомнограммы, однако исследователи по-прежнему сталкиваются с необходимостью визуального анализа цифровых записей ПСГ, выделяя «вручную» бодрствование, фазы и стадии сна – утомительный и трудоёмкий процесс, называемый стадированием.

Хотя уже разработано множество алгоритмов, которые, по утверждению разработчиков, позволяют достичь высокого совпадения между автоматическим и экспертным стадированием [4], на практике они редко применяются врачами-сомнологами и исследователями, поскольку оперируют заранее «защитыми» в программу параметрами, которые трудно подогнать под каждый конкретный субъект. Кроме того, в методических статьях, посвященных некоторому алгоритму стадирования сна, все записи заведомо предполагаются достаточно высокого качества, подходящего для автоматического стадирования. При этом не указываются критерии отбора записей, и отсутствует сравнение эффективности работы описываемого алгоритма на записях различного уровня качества. Под качеством записи мы понимаем выраженность признаков, характерных для бодрствования и различных фаз и стадий сна.

Исследователи постоянно сталкиваются с тем, что вследствие ряда факторов: индивидуальной вариабельности (наблюдаемой как при записях ЭЭГ у людей [5-7], так и у лабораторных грызунов [6]), неизбежных погрешностей при установке электродов, повреждения ткани при хронической имплантации электродов в эксперименте, двигательных и сетевых артефактов и т.д., получаемые ЭЭГ записи могут существенно различаться по выраженности признаков, необходимых как для экспертного, так и для автоматического стадирования.

Мы поставили перед собой задачу создать «самообучающийся» алгоритм *off-line* идентификации состояний [8], используя современный уровень развития информатики и электронной техники. Такой алгоритм сам подбирает амплитудно-частотные параметры сигналов, необходимые для идентификации и дифференциации состояний, основываясь на небольших фрагментах записи, предварительно простадированных экспертом. Нам предстояло также исследовать зависимость точности стадирования от различных показателей качества записи. При этом нами был выбран простой и надежный (как было показано в сравнительной работе для ЭЭГ человека

[9]) алгоритм стадирования ЭЭГ лабораторных грызунов, основанный на спектральных характеристиках и сравнении расстояний между спектром текущей эпохи и усредненными спектральными характеристиками для бодрствования, медленного и быстрого сна.

### **Объекты и методы**

Все эксперименты были одобрены этическими комиссиями всех участвующих в работе учреждений. Мышам линии C57BL/6 в возрасте 2.5-3 месяцев и массой 25-30г. под авертиновым наркозом вживляли постоянные электроды для регистрации ЭЭГ лобных и теменных отделов неокортекса. Животных помещали в индивидуальные звукоизолированные боксы при температуре 22-24°C и постоянном световом режиме 12/12 (09:00-21:00 ч – яркий белый свет, 21:00-09:00 ч – слабый красный). Вода и пища были доступны постоянно. По истечении недельного периода постоперационного восстановления проводили круглосуточную запись ЭЭГ и двигательной активности, а также видеорегистрацию поведения животных в экспериментальной камере. Каждое животное с помощью гибкого кабеля было подсоединено к входу миниатюрного цифрового двухканального беспроводного усилителя биопотенциалов (конструкции А.Г.Трощенко), снабженного 3-канальным встроенным акселерометром и соединенного гибкой пружинящей механической связью с источником автономного питания, подвешенным, в свою очередь, к миниатюрному вращающемуся карабину, жестко закрепленному на потолке камеры. Такая конструкция позволяла плате усилителя (размером 30x28x7 мм и весом 8 г) свободно колебаться в трех плоскостях, реагируя даже на небольшие движения животного. Частота оцифровки сигнала ЭЭГ составляла 250 Гц, сигнала акселерометра – 50 Гц. Сигналы от беспроводных усилителей поступали на регистрирующий компьютер по каналу bluetooth и визуализировались с помощью модифицированной программы EDF\_browser (А.И.Манолов). Регистрация поведения и двигательной активности животных проводилась также с помощью видеонаблюдения и специальной программы анализа видеосигнала (видеотрекинг, А.И.Манолов).

## Результаты и их обсуждение

### Описание алгоритма автоматического стадирования

Процесс стадирования состоит из двух частей: 1) вначале эксперт стадировает часть записи по 20-секундным эпохам, на основе которой программой рассчитываются средние (точнее: медианные) спектры для эпох бодрствования, медленного и быстрого сна; 2) далее происходит автоматическое стадирование оставшейся части записи (рис. 1).

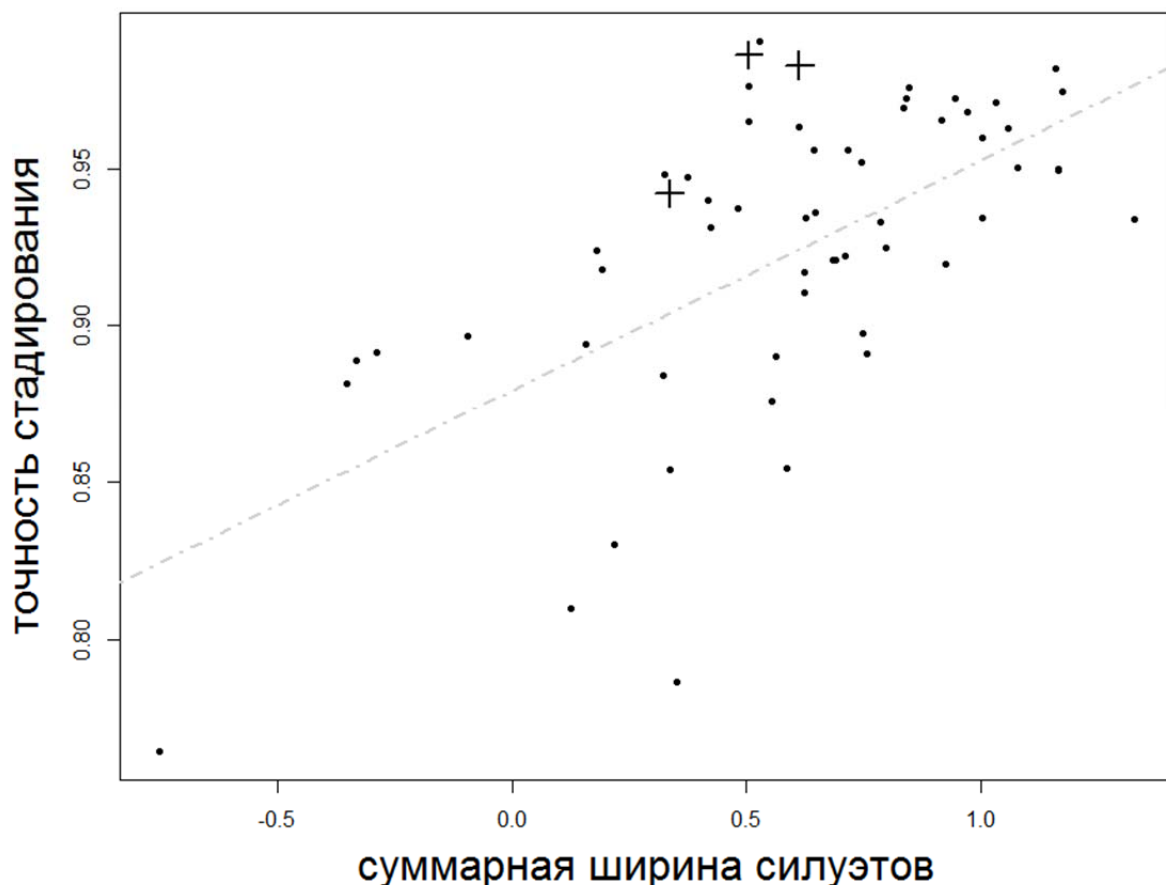


Рис. 1

Ниже приведено детальное описание алгоритма:

Сбор информации по экспертному стадированию:

по спектральным характеристикам эпох бодрствования, медленного и быстрого сна рассчитываются медианные значения спектра с шагом в 0.5 Гц; определение максимального уровня двигательной активности во время медленного и быстрого сна.

Для каждой эпохи, не проанализированной экспертом, применяются следующие правила:

если уровень двигательной активности выше, чем максимальный уровень движения во время медленного и быстрого сна, согласно экспертному стадированию, то эта эпоха определяется как бодрствование;

подсчитывается расстояние между спектром текущей эпохи и медианными спектрами, рассчитанными в пункте 1а. Для подсчета расстояния применяется так называемая метрика Канберра, рассчитываемая по формуле:

$$d(\mathbf{p}, \mathbf{q}) = \sum_{i=1}^n \frac{|p_i - q_i|}{|p_i| + |q_i|},$$

где  $\mathbf{p}$  и  $\mathbf{q}$  - два сравниваемых спектра;

если расстояние к спектру медленного сна меньше, чем к спектрам быстрого сна и бодрствования, считаем эпоху медленным сном;

если расстояние к спектру быстрого сна меньше, чем к спектрам других стадий и на протяжении предшествующей минуты, доля медленного сна была не ниже чем 75%, считаем эпоху быстрым сном;

если предыдущие условия не выполнены, считаем эпоху бодрствованием.

### Зависимость точности автоматического стадирования от параметров записи ЭЭГ

Для оценки точности работы описанного выше алгоритма автоматического стадирования и зависимости ее от параметров записи ЭЭГ мы использовали следующую процедуру:

- 1) эксперт стадирует 12-часовую запись ЭЭГ;
- 2) некоторое фиксированное количество эпох используется в качестве обучающей выборки для программы (мы использовали по 30 эпох медленного сна и бодрствования и 10 эпох быстрого сна);
- 3) производится автоматическое стадирование остальных эпох (не используемых в пункте 2);
- 4) выполняется сравнение результатов экспертного и программного стадирования.

Для оценки параметров записи ЭЭГ мы воспользовались такими показателями как:

- а) расстояние между усредненными спектрами ЭЭГ для эпох бодрствования, быстрого и медленного сна;
- б) ширина силуэта по расстояниям между спектрами.

Ширина силуэта - метод оценки надежности кластеризации данных. Рассчитывается по формуле:

$$s(i) = \frac{b(i) - a(i)}{\max\{a(i), b(i)\}},$$

где  $i$  - некоторая точка из набора данных,  $a(i)$  - среднее расстояние между точкой  $i$  и всеми точками в том же кластере, к которому она относится;  $b(i)$  - среднее расстояние между  $i$  и всеми точками ближайшего кластера (кластер, не включающий в себя  $i$ , среднее расстояние, к точкам которого от  $i$  минимально) [10].

Мы наблюдали статистически значимую зависимость доли совпадения автоматического и экспертного стадирования от: (1) расстояния между медианными спектрами ЭЭГ для медленного сна и бодрствования (ранговая

корреляция 0.61); (2) среднего расстояния между медианными спектрами для трех стадий (ранговая корреляция 0.49,  $p < 0.05$ ); (3) средней шириной силуэтов кластеров медленного сна, быстрого сна и бодрствования (ранговая корреляция 0.65, рис 2).

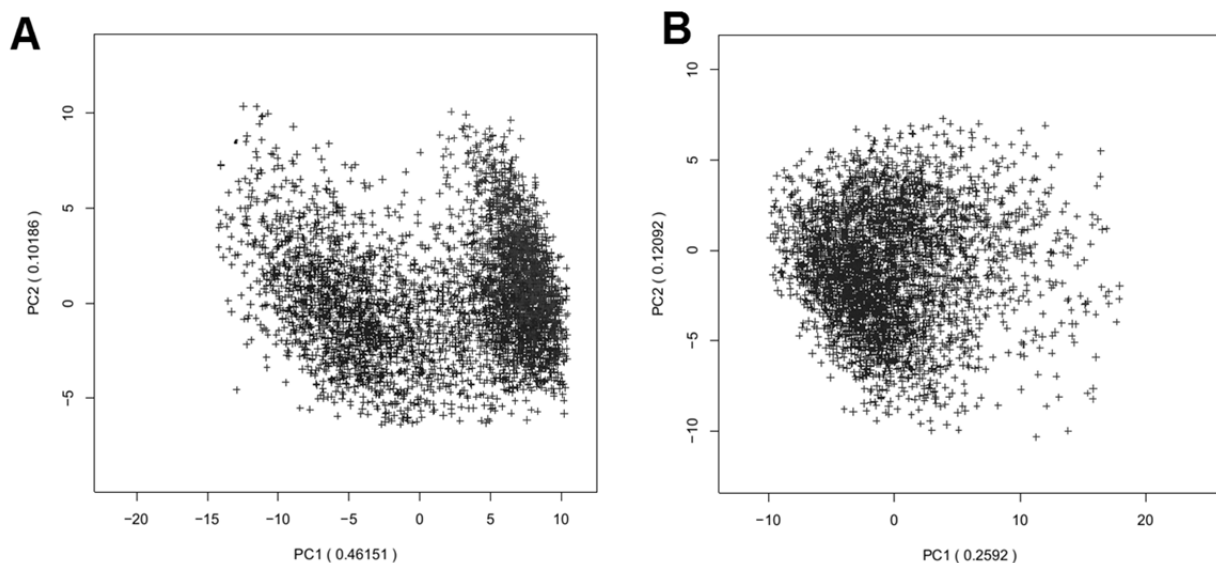


Рис.2

Таким образом, создан простой и эффективный метод для *off-line* идентификации состояний в цикле бодрствование-сон у лабораторных животных. Мы показали существование нелинейных и линейных зависимостей между точностью стадирования и такими показателями, как расстояние между усредненными спектрами по экспертному стадированию, ширина силуэтов кластеров, образованных эпохами сна и бодрствования. Это позволяет заранее оценить точность работы автоматического стадирования и неоднозначность экспертного стадирования, что, в свою очередь, позволяет ввести объективный критерий включения записей ЭЭГ в исследование. Небольшая модификация этого метода сделает его пригодным и для стадирования ЭЭГ человека. Это является предметом наших дальнейших разработок.

**Работа поддержана грантом РФФИ (проект № 13-04-00327а)**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование-сон. М.: Бином. Лаборатория знаний. 2011. 240 с.
2. Carskadon M.A., Dement W.C. Normal human sleep: an overview // Principles and practice of sleep medicine, 5<sup>th</sup>ed. / Ed. by M.H. Kryger, T. Rothand W.C. Dement. St. Louis, Missouri: Elsevier/Saunders. 2011. P.16-26
3. Ковальзон В.М. О некоторых особенностях электрической активности головного мозга белых крыс в условиях свободного поведения // Бюл. экспер. биол. 1971. Т. 71. № 3. С. 13-18
4. Veasey S.C., Valladares O., Fenik P., Kapshamer D., Sanford L., Benington J., Bucan M. An automated system for recording and analysis of sleep in mice. Sleep.2000. V. 23. N 8. P. 1025-1042
5. Buckelmüller J., Landolt H.-P., Stassen H.H., Achermann P. Trait-like individual differences in the human sleep electroencephalogram //Neuroscience. 2006. V. 138. P. 351-356.
6. Huiskamp G. Interindividual variability of skull conductivity: an EEG-MEG analysis //Analysis. 2008. V. 1. P. 20
7. Sannita W.G., Loizzo A., Garbarino S., Gesino D., Massimilla S., Ogliastro C. Adrenocorticotropin-related modulation of the human EEG and individual variability //Neurosci. Lett. 1999. V. 262. P. 147-150
8. Kovalzon V.M., Minaev A.I., Kuntsevich M.V. Universal automatic sleep analyzer for experimental animals // Sleep Research / Ed. by M.H. Chase. Los Angeles, CA :BIS/BRI, UCLA. 1991. V. 20. P.502
9. Becq G., Charbonnier S., Chapotot F., Buguet A., Bourdon L., Baconnier P. Comparison between five classifiers for automatic scoring of human sleep recordings //Studies in Computational Intelligence (SCI). 2005. V. 4. P. 113–127
10. Rousseeuw P.J. Silhouettes: a graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis // J.Comput.Appl. Math. 1987. V. 20. P. 53-65



## STRONG INFERENCE IN BASIC SOMNOLOGY

*Pigarev Ivan N.  
Institute for information transmission problems(Kharkevich Institute),  
Russian Academy of Sciences, Moscow  
e-mail: [pigarev@iitp.ru](mailto:pigarev@iitp.ru)*

More than fifty years ago, in September 1963, professor of biophysics and physics at the University of Chicago John R. Platt gave an address before the Division of Physical Chemistry of the American Chemical Society. Later, in 1964, this lecture was published in "Science" under the title "Strong Inference" [*Science*, 1964, 146, 347 – 353]. In the subtitle it was written: "Certain systematic methods of scientific thinking may produce much more rapid progress than others".

This short article was very influential, and up to now many scientific foundations distributing research grants evaluate the presented applications having in mind their correspondence to the rules of strong inference. Russian Foundation for Basic Research (RFBR, РФФИ) also proceeds in this way.

The article of John Platt started from the very provocative declaration: "Scientists these days tend to keep up a polite fiction that all science is equal... we speak as though every scientist's field and methods of study are as good as every other scientist's, and perhaps a little better. This keeps us all cordial when it comes to recommending each other for government grants." And later he continued: "But I think anyone who looks at the matter closely will agree that some fields of science are moving forward very much faster than others, perhaps by an order of magnitude... "John Platt asked:" Why should there be such rapid advances in some fields and not in others?", and gave the answer: "These rapidly moving fields are fields where a particular method of doing scientific research is systematically used, ... this method of inductive inference is so effective that I think it should be given the name of "strong inference."

"In its separate elements, strong inference is just the simple and old fashioned method of inductive inference that goes back to Francis Bacon. The steps are familiar to every college student and are practiced, off and on, by every scientist. The difference comes in their **systematic** application. Strong inference consists of applying the following steps to every problem in science, **formally, explicitly and regularly**:

- 1) **Devising alternative hypotheses**;
- 2) **Devising a crucial experiment** (or several of them), with alternative possible outcomes, each of which will, as nearly as possible, exclude one or more of the hypotheses;
- 3) **Carrying out the experiment** so as to get a clean result;
  - 1') Recycling the procedure, making subhypotheses or sequential hypotheses to refine the possibilities that remain; and so on."

" 'But what is so novel about this?' someone will say. This is the method of science and always has been; why give it a special name? **The reason is that many of us have almost forgotten it.**"

"The difference between the average scientist's informal methods and the methods of the strong-inference users is somewhat like the difference between a gasoline engine that fires occasionally and one that fires in steady sequence... We become 'method-oriented' rather than 'problem-oriented'."

It was told fifty years ago, and unfortunately this statement is valid at present too.

I gave here many citations from this article, but I strongly recommend to everybody to read this article, which offers much more important suggestions and examples.

However, we should come back to somnology. My feeling is that this method of strong inference rarely was used in this field of science. Otherwise it would be difficult to imagine how it was possible to study sleep for so long without any reasonable hypothesis concerning the function of this state of the organisms. One will argue that there were offered many such hypotheses. Yes, many! But they were not the hypotheses of the general sleep function, but in the better case only proposals concerning mechanisms of some local events happening during the state of sleep while the general function of this state remained unknown. And even these obviously "local" hypotheses were investigated only by their authors, and rarely by other scientists working in the field of basic somnology.

If not to have any hypothesis concerning general function of sleep how it would be possible to think about the alternative hypothesis, optimal for "strong inference" method? That is why when we decided to start experimental investigation of sleep our first goal was to devise hypothesis, which could unite all reported observations concerning the state of sleep in a single and non-contradictive picture.

First of all we had to resolve the main paradox of sleep state. It was generally accepted that sleep deprivation caused multiple visceral dysfunctions and finally unavoidable death of animal without obvious pathological changes in the brain. On the other hand the brightest changes during transition from wakefulness to sleep were happening in the central nervous system (including cerebral cortex). It stayed unclear how all known changes in cortical activity during sleep (e.g. in visual or somatosensory areas) could be related to the visceral health?

The existence of this obvious paradox forced us to recognize that difficulties with hypothesis of sleep function were most likely connected with the wrong general paradigm of brain organization which was established in the second part of the twentieth century and which was based on the experimental studies performed in the state of wakefulness. We decided to refuse from some dogmata of this paradigm and had formulated the visceral theory of sleep.

We hypothesized that the same cortical neurons, which process exterosensory (visual, somatosensory, and so on) information in the cortical areas in wakefulness switch to the processing of visceral information during sleep. In

according to this proposal, namely visceral inputs determine high level of activation in the cerebral cortex during sleep. Periodic pattern of visceral afferent flow coming from gastro-intestinal, cardiovascular and respiratory systems may define periodic burst-pause neuronal activity and slow waves in cortical EEG. Thus, we realized the first step on the way of strong inference – we had formulated the clear hypothesis. And this hypothesis allowed going to the second step – "devising a crucial experiment (or several of them)". To perform these experiments were not too complicated and did not need any special equipment. However, they never could be done without this theoretical background. Results of these experiments did not let us reject this hypothesis. On the opposite, they all confirmed nontrivial predictions of this hypothesis. Descriptions of these experiments, and reviews of this approach to investigation of sleep function now are widely published in English and Russian languages, and I do not want to repeat them now. References to these studies are given at the end of this lecture.

Now I would like to present another example how ideology of "strong inference" was used for investigation of the very important topic in somnology – the nature of cortical slow wave activity during sleep. Cortical slow wave activity during developing and established sleep was discovered soon after the first cortical EEG was recorded and since that time became the main investigated parameter in somnology. Strong correlation of slow waves with developing sleep allowed to use slow wave activity as element of definition of the sleep state, and to think that slow waves reflect particular mode of cortical activity inherent exclusively to sleep.

However, the visceral sleep theory allowed us to formulate alternative hypothesis. We proposed that brain neuronal circuits may even "not to know" in which state – wakefulness or sleep – an organism is at present, and all cortical areas perform the same operations with incoming information both in wakefulness and in sleep. Cortical EEG reflects not the particular mode of brain function but pattern of incoming afferentation. During slow wave sleep periodic pattern of visceral activity defines appearance of slow waves in cortical EEG. When human subjects or animals wake up in somnological experiments, these periodic visceral inputs terminate, and subjects appear in the state of passive wakefulness without active movements, with uniform visual and auditory surround at low level of illumination and loudness. This environment defines desynchronized cortical electrical activity. We proposed that if to apply efficient sensory stimuli in periodic mode in wakefulness it would be possible to get slow wave cortical activity similar to that in the state of sleep.

To check this proposal, general EEG and eye movements were recorded in cats during slow wave sleep, quite and active wakefulness. General EEG was recorded between electrodes located over temporal and frontal cortical areas. In addition, we recorded neuronal activity and local field potentials (local EEG) from visual (fig. 1) and somatosensory (fig. 2) cortical areas using bipolar tungsten microelectrodes with distances of about 300  $\mu\text{m}$  between the tips of the electrodes.

During slow wave sleep the animal eyes were always deviated upward, and this allowed us to easily distinguish periods of sleep from active wakefulness in the obtained recordings

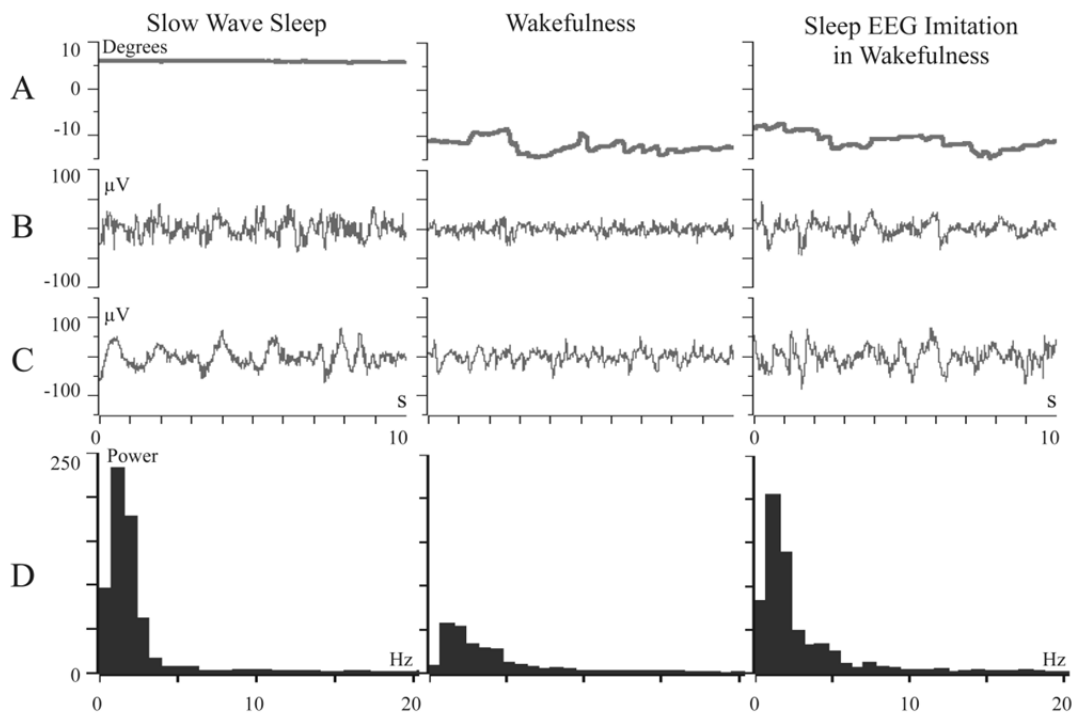


Fig.1. Rhythmic stimulation by the optimal visual stimulus during wakefulness evokes sleep like slow wave activity in the cat visual cortex. The rows: A - vertical component of eye movements which helps to distinguish sleep (upward deviation) from wakefulness (downward deviation); B - general EEG recorded between electrodes over temporal and frontal cortical areas of the cat; C - local field potentials (local EEG) recorded between two tungsten microelectrodes located 300  $\mu\text{m}$  one from another within the cortical visual area V1; D – power spectrum of the local EEG presented above in C. All parameters were collected during slow wave sleep (left column), during passive wakefulness (middle column), and during the procedure of "sleep EEG imitation" by visual stimulation in wakefulness, which produced strong excitation of the cortical neurons recorded by the microelectrodes (right column).

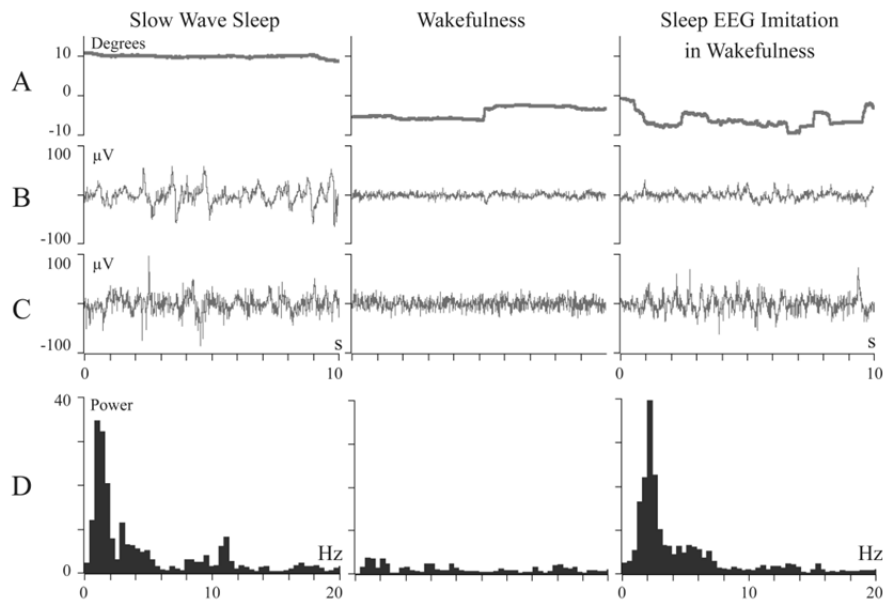


Fig.2. Periodic optimal somatic stimulation during wakefulness evokes sleep like slow wave activity in the cat somatosensory cortex. Designation the same as in figure 1. All parameters were collected during slow wave sleep (left column), during passive wakefulness (middle column) and during the procedure of "sleep EEG imitation" in wakefulness by rhythmic stimulation of the contralateral forepaw, which produced strong excitation of the cortical neurons recorded by the microelectrodes.

For every group of recorded neurons we applied the optimal parameters of stimulation (either visual or somatosensory), and delivered these stimuli in a rhythmic manner. We called this procedure "sleep EEG imitation in wakefulness". Using this procedure (right column), in actively awake cats, we got burst neuronal firing (not shown) and EEG slow waves, which were indistinguishable from, or even higher than those, which we had observed during the periods of natural slow wave sleep (left column). These sleep-like waves were especially well visible in the channel of the local field potentials (C) because the local EEG reflected activity of the neurons for which we used the optimal stimulation. The general EEG reflected averaged activity collected from the large cortical territory, including those neurons for which applied stimuli were not optimal. Nevertheless, some sleep-like waves were seen even in the general EEG (B). In row D in figures 1 and 2 we present power spectrums calculated for the 10 s fragments of the local EEG shown in row C of the corresponding column. It is seen that spectral compositions of the local EEG for slow wave sleep (left column) and imitation of sleep EEG in wakefulness (right column) were rather similar, and both differed from the usual spectrum of quiet wakefulness (central column).

The presented observations supported an idea that patterns of the cortical afferentation, rather than the state of vigilance, determine the pattern of cortical activity. All above-mentioned considerations inclined us to conclude that switching

to analysis of another flow of incoming information would be able to better explain the phenomenology of transition from wakefulness to sleep. The temporal organization of these incoming signals, specific for the state of sleep, will define the pattern of cortical activity during sleep.

I would like to present here another one illustration of this statement. In the figure 3, in the top panel A, I show record of cat's cortical EEG during several sleep-wake cycles. We see usual picture of high delta activity and desynchronization in between. The record in panel B was done during the same time next day. But at the moment, shown as vertical black line, we had infused solution of Loperamide into the stomach via chronically implanted fistula. This medicine is used for treatment of several gastro-intestinal disorders, and changes normal intestinal peristaltic activity. After this infusion was done sleep of the animal became very deep and long. However it is seen, that pattern of the cortical EEG changed dramatically. Looking on the EEG recording it was difficult to say whether that was slow wave sleep or REM sleep. It was typical "intermediate" sleep state. We think that reason of that was in sudden reorganization of the afferent flow from gastrointestinal system to the cerebral cortex.

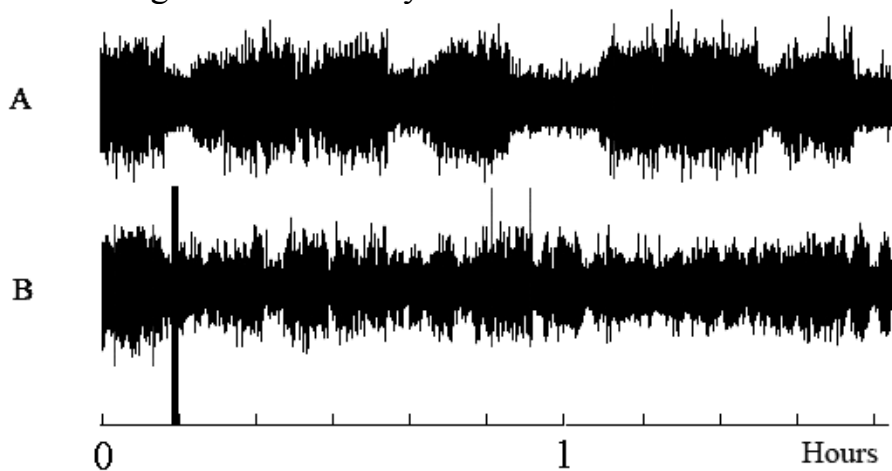


Fig.3. Daytime pattern of sleep-wake cycles in cat's cortical EEG in normal conditions (A) and after intragastric infusion of Loperamide (B). Moment of infusion is shown as vertical black line.

I have started this lecture from citations taken from the article of John Platt. I would like to finish it also by the fragments taken from the same article. John Platt discussed the obvious difficulties with teaching of the method of strong inference, and offers the test to identify whether or not one or another study meets the conditions of "strong inference". This test "...consists of asking in your own mind, on hearing any scientific explanation or theory, "But dear colleague, what experiment could disprove your hypothesis?"; or, on hearing a scientific experiment described, "But dear colleague, what hypothesis does your experiment disprove?"

Method of strong inference helps to organize more efficient investigation of any problem. This method allows also much better to evaluate significance of one or another projects because one just should compare current importance of the hypotheses offered for investigation and possibility to check these hypotheses by the proposed methods.

## REFERENCES

1. *Platt J. R.* Strong inference. *Science*.1964.146. 347 – 353.
2. *Пугарев И.Н.* Висцеральная теория сна. Журнал высшей нервной деятельности. 2013. Том 63. №1, Стр. 86-104.
3. *Пугарев И.Н., Пугарева М.Л.* Сон, эмоции и висцеральный контроль. Физиология человека. 2013. Том 39. № 6, стр. 31 – 44.
4. *Pigarev I.N., Pigareva M.L.* Sleep, Emotions and Visceral Control. *Human Physiology*. 2013. Vol. 39, № 6, pp. 590 – 601.
5. *Pigarev I.N., Pigareva M.L.* Partial sleep in the context of augmentation of brain function. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2014. Volume 8. Article 75. doi: 10.3389/fnsys.2014.00075
6. *Пугарев И. Н., Пугарева М. Л.* Асинхронное развитие сна как вероятная причина снижения когнитивных функций и возникновения ряда патологических состояний, связанных с циклом "сон – бодрствование". Эффективная фармакотерапия. Спецвыпуск "Сон и его расстройства". 2014. 22. 6 – 16.

**This study was supported by RFBR grant 13-04-00941**

# ТЕЗИСЫ КОНФЕРЕНЦИИ

## ABSTRACTS AND PAPERS

---

### ASSOCIATION OF SLEEP REGIMEN, ANXIETY AND DEPRESSION (THE RESULTS OF THE SCREENING STUDY IN ADULT ST PETERSBURG CITIZENS)

*Antonova T.D.<sup>1</sup>, Dubinina E.A.<sup>1,2</sup>, Korostovtseva L.S.<sup>3</sup>, Rotar O.P.<sup>3</sup>,  
Moguchaja E.V.<sup>3</sup>, Boyarinova M.A.<sup>3</sup>, Kolesova E.P.<sup>3</sup>, Alieva A.S.<sup>3</sup>,  
Dudorova E.A.<sup>3</sup>, Kravchenko S.O.<sup>3</sup>, Paskar N.A.<sup>3</sup>,  
Sviryaev Y.V.<sup>3</sup>, Alyokhin A.N.<sup>1</sup>, Konradi A.O.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Herzen State Pedagogical University of Russia, St Petersburg, Russia*

*<sup>2</sup>St Petersburg Psychoneurological Research Institute n.a. V.M. Bekhterev*

*<sup>3</sup>Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia*

*e-mail: [tane4ka\\_ne@inbox.ru](mailto:tane4ka_ne@inbox.ru)*

**Objective** -to investigate interrelationships between sleep regimen and emotional state in adults without shift work exposure. **Design and methods.** Within the Essen-RF epidemiological study 356 subjects were screened using interview and “Hospital Anxiety and Depression Scale”, and 307 persons (114 males) aged 25-64 years old (mean age 47.3±0.61 years old) had no shift work exposure and provided full information about the usual times of sleep onset and wake-up in working days and weekends. **Results.** Most respondents on working days went to bed at 23.00-00.00 (35.2%) or 00.00-01.00 (38.1%) and woke up at 6.00-7.00 a.m. (21.5%) or 7.00-8.00 a.m. (37.5%). On weekends most respondents went to bed at 00.00-01.00 (40.7%) or 1.00-2.00 a.m. (22.8%) and woke up at 9.00-10.00 a.m. (39.1%). The average night sleep time was 7.6±0.07 hours on working days and 8.9±0.06 hours on weekends. There was a correlation between age and ranked sleep timing: younger respondents reported later sleep onset ( $r=-0.29$ ;  $p<0.001$ ) and later awakening ( $r=-0.30$ ;  $p<0.001$ ) only on weekends. Women woke up later than men on working days ( $p<0.05$ ). Anxiety and depression scores were increased in 45.6% and 14.7%, respectively (both were higher in females;  $p<0.001$ ), but they were associated neither with sleep duration, nor with its difference on working days and weekends. However, there was a relation between emotional state and later sleep onset preference. Respondents who went to bed at 00:00 or later on working days had higher anxiety (7.8±0.2 vs. 7.2±0.2;  $p<0.05$ ) and depression scores (5.1±0.2 vs. 4.1±0.2;  $p=0.001$ ) than those preferring earlier sleep onset. Similarly, subjects who went to bed after midnight on weekends had higher depression scores (4.9±0.2 vs. 4.1±0.2;  $p<0.05$ ). Wake-up time was not associated with emotional state characteristics. **Conclusion.** The preference of later sleep onset is related to anxiety and depression tendencies irrespective of the sleep duration.

The study is partially supported by RFBR, research project № 14-06-00219



## ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕЖИМА СНА, ТРЕВОЖНЫХ И ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГОВОГО ОПРОСА ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА)

*Антонова Т.Д.<sup>1</sup>, Дубинина Е.А.<sup>1,2</sup>, Коростовцева Л.С.<sup>3</sup>, Ротарь О.П.<sup>3</sup>,  
Мозучая Е.В.<sup>3</sup>, Бояринова М.А.<sup>3</sup>, Колесова Е.П.<sup>3</sup>, Алиева А.С.<sup>3</sup>,  
Кравченко С.О.<sup>3</sup>, Паскарь Н.А.<sup>3</sup>, Свиричев Ю.В.<sup>3</sup>, Алёхин А.Н.<sup>1</sup>, Конради А.О.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>ФГБОУ высшего профессионального образования  
«РГПУ им. А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия*

*<sup>2</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Министерства  
здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

*<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр  
им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения  
РФ, Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: [tane4ka\\_ne@inbox.ru](mailto:tane4ka_ne@inbox.ru)*

**Цель исследования** — определить соотношение характеристик режима сна и эмоционального статуса у лиц без сменного характера работы. **Материалы и методы.** В рамках исследования Эссе-РФ с использованием опросного метода и «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» обследовано 356 респондентов, из них 307 (114 мужчин) в возрасте 25-64 лет (средний возраст  $47.3 \pm 0.61$  года) не имели сменного характера трудовой деятельности и предоставили полную информацию о типичном времени отхода ко сну и подъема в будние и выходные дни. **Результаты.** У большинства респондентов в будние дни время отхода ко сну приходилось на промежутки 23.00-00.00 (35.2%) и 00.00-1.00 (38.1%), а время подъема – на 6.00-7.00 (21.5%) и 7.00-8.00 (37.5%). В выходные дни большинство отходили ко сну в 00.00-1.00 (40.7%) и 1.00-2.00 (22.8%) и вставали в 9.00-10.00 (39.1%). Средняя продолжительность ночного сна в будние дни составила  $7.6 \pm 0.07$  часа, в выходные –  $8.9 \pm 0.06$  часа. По результатам корреляционного анализа, более молодые респонденты ложились спать ( $r = -0.29$ ;  $p < 0.001$ ) и вставали ( $r = -0.30$ ;  $p < 0.001$ ) в более позднее время только в выходные дни. Женщины несколько позже вставали в будние дни ( $p < 0.05$ ). У 45.6% обследуемых зарегистрированы повышенные показатели по шкале тревоги, у 14.7% – повышенные показатели по шкале депрессии (в обоих случаях показатели были выше у женщин,  $p < 0.001$ ). Ни продолжительность сна, ни разница в продолжительности сна в будние и выходные дни не связаны с выраженностью тревожных и депрессивных тенденций. Отмечена сопряженность характеристик эмоционального состояния и предпочтения более позднего времени отхода ко сну. Респонденты, отходящие ко сну в будние дни в 00.00 и позже, имели более высокие показатели по шкалам тревоги ( $7.8 \pm 0.2$  против  $7.2 \pm 0.2$ ;  $p < 0.05$ ) и депрессии ( $5.1 \pm 0.2$  против  $4.1 \pm 0.2$ ;  $p = 0.001$ ). Аналогично, у респондентов, ложившихся спать после полуночи в выходные дни, отмечались более высокие показатели по шкале депрессии ( $4.9 \pm 0.2$  против  $4.1 \pm 0.2$ ;  $p < 0.05$ ). Время подъема не связано с характеристиками эмоционального состояния. **Вывод.** Предпочтение более позднего отхода ко сну связано с выраженностью тревожных и депрессивных тенденций вне зависимости от продолжительности сна.

Работа поддержана грантом РГНФ № 14-06-00219

## AGE-RELATED FEATURES OF SLEEP AT EARLY CHILDHOOD

*Arapova Yu. Yu., Verbitsky E. V.  
Scientific Group for Physiology, Institute of Arid Zones of SSC RAS,  
Rostov-on-Don, Russia  
e-mail: [juli.arapova@yandex.ru](mailto:juli.arapova@yandex.ru)*

We analyzed full night polysomnographic records of 15 children (ages 1.1-6.0 years). All subjects underwent one night recording in comfort home condition. All recording were scored according to the standard criteria by Rechtschaffen and Kales [1968] following the recommendation to children sleep made by Scholle and Schafer [1999], AASM [2013], while arousal parameters were defined pursuant to the ASDA's rules [1992] and Halasz et al. [2004].

It was established sleep of toddlers described dominance of REM (on average 64.1% from TST), and SWS dominated at preschoolers (on average 68.7% from TST). The heart rate during sleep of toddlers had not been significant declining. It was noticed decreasing the heart rate in sleep of preschoolers: the heart rate declined at falling asleep down in SWS and it surged in REM. The dominant rhythm of REM changed with aging: it was 5-6 Hz at toddlers and it was 7-9 Hz at preschoolers. The arising amount of cortical arousals in REM was shown after 4 years. The arousal periods with EEG, ECG, EMG activations in REM were typical for preschoolers. The analyze of sleep at preschoolers with complaints on sleep disturbance showed descent of ultradian sleep cycle to 35-55 minutes, arising amount of spontaneous motor activities in SWS, addiction to prolonged REM period and reduction of SWS.

The derived data indicated natural development of sleep in early childhood. The larges reorganization were discovered in REM notably decrease amount of REM, maturation of spontaneous arousal cortical and subcortical nature from toddlers to preschoolers. The specific features typical for sleep of toddler kept in sleep of preschoolers with complains on disturbance of sleep were defined.

## ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ НОЧНОГО СНА ДЕТЕЙ

*Арапова Ю.Ю., Вербицкий Е.В.  
Отдел физиологии, Институт аридных зон ЮНЦ РАН,  
Ростов-на-Дону, Россия  
e-mail: [juli.arapova@yandex.ru](mailto:juli.arapova@yandex.ru)*

Был проанализирован ночной сон 15 детей в возрасте от 1.1 до 6 лет. Обследование проводилось однократно в домашних условиях. Регистрация ночного сна осуществлялась согласно международным стандартам [Rechtschaffen and Kales, 1968], с учетом рекомендаций по регистрации и анализу сна у детей [Scholle and Schafer, 1999; AASM, 2013]; активации мозга во время сна выделяли в соответствии с критериями ASDA (1992) и [Halaszetal., 2004].

Анализ полиграмм показал, что у детей в возрасте от 1.1 до 3 лет доминирует ПФС (в среднем 64.1% от общего времени сна), у детей в возрасте от 3 до 6 лет – МФС (в среднем 68.7% от общего времени сна). Снижение частоты сердечных сокращений в МФС и ее увеличение в ПФС выявлено у детей возрастной группы 3 до 6 лет. Установлено изменение частоты доминирующего ритма ЭЭГ в ПФС с возрастом: в раннем детстве она составляла 5-6 Гц, в дошкольном возрасте – 7-9 Гц. Увеличение количества кортикальных активаций в ПФС отмечено после 4 лет. Активации с вегетативными и моторными компонентами были зарегистрированы только у детей дошкольного возраста в ПФС. У детей дошкольного возраста с жалобами на нарушения сна было установлено уменьшение продолжительности ультрадианного цикла сна, варьирующего в интервале 35-55 мин., увеличение количества спонтанной двигательной активности в МФС, увеличение продолжительности периода REM стадии и сокращение продолжительности МФС.

Полученные данные соответствуют представлениям о развитии сна в данный возрастной период. Была выявлена большая реорганизация ПФС в изучаемом возрастном периоде, в частности, снижение представленности ПФС, «созревание» активаций кортикальной и субкортикальной природы. У детей дошкольного возраста с жалобами на нарушение сна обнаружены признаки, характерные для сна детей раннего детства.

# EEG PERFORMANCE LOW FREQUENCY ELECTRO CUTANEOUS SUBTHRESHOLD STIMULATION HANDS DURING SLOW-WAVE SLEEP

*Arsenyev G.N., Lukyanova E.A., Dorohov V.B.*  
*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS*  
*Moscow, Russia*  
*e-mail: [ybdorokhov@mail.ru](mailto:ybdorokhov@mail.ru)*

Quality sleep-it is a necessary condition for the effective implementation of the work. Slow-wave sleep stage, or delta sleep, is considered the most important step for the implementation of recovery functions of sleep and determines the quality of sleep. It is known that sleep regulation is subject to homeostatic principles-prolonged sleep-sleep deprivation causes an increase in the duration of sleep following it, namely its slow-wave stage. Slow-wave sleep stage is important, at this time implemented a number of important physiological processes, the violation of which causes different kinds of diseases.

In recent years, many studies have demonstrated the participation of slow-wave sleep in the processes associated with learning and memory consolidation.

Tononi's now common hypothesis that the effect of sleep on memory consolidation processes associated with plastic surgeries when sleep is needed to restore synaptic homeostasis. Recent studies have demonstrated the possibility of effects on night sleep slow wave activity and learning processes by magnetic or electrical stimulation of the brain, as well as afferent stimulation with the appearance of delta waves.

We have carried out experiments sub threshold electrocutaneous (0.8-1.2 Hz) stimulation of the hand during slow days sleep. It shows the appearance of physiological effects. There was a significant increase in the average duration of the slow-wave sleep and power delta EEG waves. As well, we carried out the study of evoked potentials in the electrodermal stimulation of the hand on the ten subjects aged 18 to 32 years old, of both sexes. In the waking states subthreshold and suprathreshold chosen values electrodermal stimulation. Then the subject fell asleep and at different stages of daytime sleep were stimulated subliminal forces alternately left and right hands. The results showed a large individual variability forms evoked potentials in different subjects. It is assumed that the method of the EP will be useful for the study of physiological mechanisms of action of different types of stimulation during delta sleep on sleep quality, and will help provide positive therapeutic results. The data on the effects of stimulation during daytime sleep, we consider as preliminary and require further investigation.

Supported by RFH grant №14-36-01342

## ЭЭГ ПОКАЗАТЕЛИ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ЭЛЕКТРОКОЖНОЙ ПОДПОРОГОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ РУКИ ВО ВРЕМЯ МЕДЛЕННОВОЛНОВОГО СНА

*Арсеньев Г.Н., Лукьянова Е.А., Дорохов В. Б.  
Институт Высшей Нервной Деятельности  
и Нейрофизиологии РАН, Москва  
e-mail: [ybdorokhov@mail.ru](mailto:ybdorokhov@mail.ru)*

Качественный сон - это необходимое условие эффективного выполнения дневной деятельности. Медленноволновая стадия сна (МВС), или дельта-сон, считается наиболее важной стадией для реализации восстановительных функций сна и определяет качество сна. Известно, что регуляция сна подчиняется гомеостатическим принципам—удлинение бодрствования – депривация сна вызывает увеличение длительности следующего за ним сна, а именно его медленноволновой стадии. Медленноволновая стадия сна (МВС) имеет большое значение, в это время реализуется множество важных физиологических процессов, нарушение которых вызывает различного рода патологии.

В последние годы во многих работах было показано участие МВС в процессах, связанных с обучением и консолидацией памяти. Сейчас распространена гипотеза Тонони, что влияние сна на процессы консолидации памяти связаны с пластическими перестройками, когда сон необходим для восстановления синаптического гомеостаза. В недавних исследованиях показана возможность воздействия на медленноволновую активность ночного сна и процессы обучения путем магнитной или электрической стимуляции мозга, а также афферентной стимуляции при появлении дельта-волн.

Нами проведены опыты подпороговой электрокожной (1 Гц) стимуляция n. medianus на предплечье, на границе с кистью руки, во время медленноволнового дневного сна. Было показано появление физиологических эффектов. Наблюдались изменения средней продолжительности МВС и мощности дельта-волн ЭЭГ. Также нами проведены исследования вызванных потенциалов (ВП) на электрокожную стимуляцию n. medianus на предплечье на десяти испытуемых в возрасте от 18 до 32 лет, обоего пола. В бодрствующем состоянии подбирались подпороговые и надпороговые значения электрокожной стимуляции. Затем испытуемый засыпал, и в разные стадии дневного сна проводилась стимуляция подпороговой силы, поочередно левой и правой руки. Полученные результаты показали большую индивидуальную вариабельности формы ВП у разных испытуемых. Предполагается, что метод ВП будет полезен для исследования физиологических механизмов воздействия разных видов стимуляции во время дельта сна на качество сна, а также будет способствовать получению позитивных терапевтических результатов. Полученные данные об эффектах стимуляции во время дневного сна мы рассматриваем как предварительные и требующие дальнейших исследований.

Работа поддержана грантом РГНФ № 14-36-01342

# HALOTHERAPY OPPORTUNITIES IN THE TREATMENT OF SNORING AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROM CAUSED BY NASAL OBSTRUCTION

*Arustamyan I.G.  
First I.P. Pavlov State  
Medical University of St. Petersburg, Russia  
e-mail: [a-irina26@yandex.ru](mailto:a-irina26@yandex.ru)*

In the modern world, the problem of sleep disorders is very important. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is one of the parasomnias types which otolaryngologist should treat. OSAS has a negative impact on the health of patients, leading to disease of cardiovascular, bronchopulmonary, urogenital systems. Also, it affects the psycho-emotional background of patient and people around him, who also can not sleep. Important role in the genesis of snoring and OSAS takes narrowing and collapse of the upper respiratory tract. We consider the obstruction of the nasal cavity, which resulting in turbulent motion of passing air stream, the vibration of the soft palate and snoring. It also initiates a non-physiological mouth breathing, which affects the severity of obstructive sleep apnea. Therefore, rhinology aspects of snoring and OSAS are relevant in solving this problem.

Halotherapy- a non-drug therapy, its main curative factor is aerodisperse environment with dry aerosol of sodium chloride. Halotherapy has anti-inflammatory, antibacterial, mucolytic and decongestant effects, which reduce nasal obstruction.

Objective: to study the method of halotherapy in patients with snoring and obstructive sleep apnea in rhinology.

To achieve the aim of study, we have set tasks to evaluate the effectiveness of halotherapy in OSAS and snoring correction caused by nasal obstruction.

Materials and methods: at the ENT Department of the First IP Pavlov State Medical University of St. Petersburg were examined group of patients with complaints of snoring and sleep apnea, all patients had problem with nasal breathing.

Patients were examined: ENT examination, rigid endoscopy of the nasal cavity and nasopharynx; computer front active rhinomanometry, cardiorespiratory monitoring. Patients received 14 procedures of halotherapy.

Results: nasal patency has improved after halotherapy (from  $586.75 \pm 74.15$  to  $656.25 \pm 71.50$  after treatment) and index of apnea/hypopnea has decreased (from  $15.2 \pm 3.7$  events per hour to  $5.3 \pm 2.2$  events per hour after treatment), that confirm a decreasing in severity of obstructive sleep apnea.

Conclusions: halotherapy is an effective method in snoring and obstructive sleep apnea syndrome treatment on the background of nasal obstruction, one of the leading pathogenetic mechanisms of snoring and OSAS.

# ГАЛОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРАПА И СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО СОННОГО АПНОЭ НА ФОНЕ НОСОВОЙ ОБСТРУКЦИИ

*Арустамян И.Г.  
ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова  
Минздрава России, Санкт-Петербург  
e-mail: [a-irina26@yandex.ru](mailto:a-irina26@yandex.ru)*

В современном мире проблема нарушений сна является весьма актуальной. Одним из видов парасомний, входящий в компетенцию отоларинголога, является синдром обструктивного сонного апноэ (СОАС). Он негативно сказывается на здоровье пациентов, приводя к заболеваниям сердечно-сосудистой, бронхолегочной, урогенитальной систем, отрицательно влияет на психоэмоциональный фон не только больного, но окружающих его людей, которые также не могут выспаться. Существенное значение в генезе храпа и синдрома обструктивного апноэ сна играет сужение и коллапс верхних отделов дыхательных путей. Мы подробнее остановимся на обструкции полости носа, которая влечет за собой возникновение турбулентного движения проходящей струи воздуха, вибрацию мягкого неба и храп. Также она инициирует нефизиологическое ротовое дыхание, что неблагоприятно сказывается на тяжести обструктивного сонного апноэ. Поэтому именно ринологические аспекты ринхопатии и синдрома обструктивного сонного апноэ являются актуальными в решении этой проблемы. Галотерапия – это немедикаментозный метод лечения, основным лечебным фактором которой является аэродисперсная среда, насыщенная сухим аэрозолем натрия хлорида. Галотерапия оказывает противовоспалительный, бактерицидный, муколитический эффекты и противоотечный, чем способствует уменьшению носовой обструкции.

**Цель работы:** разработка и обоснование метода галотерапии у больных с храпом и синдромом обструктивного сонного апноэ в ринологии.

**Задачей исследования** являлась оценка эффективности галотерапии для коррекции синдрома храпа и обструктивного апноэ сна на фоне носовой обструкции

**Материалы и методы:** на кафедре оториноларингологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова обследована группа пациентов с жалобами на храп и остановки дыхания во сне, у всех больных наблюдалось затруднение носового дыхания. Пациентам были проведены оториноларингологический осмотр, ригидная эндоскопия полости носа и носоглотки; компьютерная передняя активная риноманометрия, кардиореспираторное мониторирование. Больные получили 14 сеансов галотерапии.

**Результаты:** на фоне галотерапии улучшается носовая проходимость ( $586.75 \pm 74.15$  до и  $656.25 \pm 71.50$  после лечения) и уменьшается индекс апноэ/гипопноэ (от  $15.2 \pm 3.7$  событий в час до  $5.3 \pm 2.2$  событий в час), что свидетельствует об уменьшении степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна.

**Выводы:** галотерапия является эффективным методом в борьбе с ринхопатией и синдромом обструктивного апноэ сна на фоне носовой обструкции, одной из ведущих патогенетических механизмов храпа и СОАС.

## PSYCHOPHYSIOLOGICAL TRAITS OF STUDENTS WITH THE NIGHT SNACKING HABITS

*Budkevich E.V., Budkevich R.O.  
North Caucasus Federal University, Russia  
e-mail: [Budkevich.EV@yandex.ru](mailto:Budkevich.EV@yandex.ru)*

We aimed to estimate psychophysiological traits in students with night snacking habits. 72 healthy students (17-22 years, 59 women, 13 men) self-estimated food behavior with diet diary. High nervous activity parameters were detected according to the Horne-Östberg Morningness-Eveningness Questionnaire, Eysenck Personality Questionnaire, Spielberg and Taylor anxiety tests, sleep quality, sleep hygiene, daily sleepiness. Levels of cortisol and total antioxidant activity (TAA) in the saliva twice a day were estimated.

According to the diet diary estimation the students were divided into two groups: 1st (n=34) – have eaten from 6 am till 10 pm, 2nd – have night snacking (n= 38). Neither-chronotype was found in 58% of students in both groups, but morning-type prevalence in the 1st group (24.24%) in comparison with the 2nd (5.55% ( $p<0.05$ )). The 2nd group's respondents had higher anxiety level ( $p<0.01$ ), decrease of sleep quality ( $p<0.01$ ) and excessive daily sleepiness ( $p<0.03$ ). There was no significant difference in Eysenck Questionnaire between the two groups. Most of the all students have personality of potential extraversion with middle score by the neurotism and psychotism dimension.

Daily dynamic of the cortisol level and TAA in saliva characterized by rising in the morning and decreasing in the evening ( $p<0.005$ ) for the 1st group. In the 2nd group it was found statistically reliable inversion of the cortisol dynamic ( $p<0.005$ ) with rising in the evening ( $p<0.001$ ). TAA in the 2<sup>nd</sup> group was characterized by stabile low level both in the morning and in the evening.

Thus, in the group of students with night snacking there were less number of persons with morning type, increase of anxiety level and sleep disorder complains. In addition, it was found decrease of TAA in the saliva and disorder of cortisol daily dynamic. All the data could be explain by the starting of the negative effect of the night snacking habits.



## ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ НОЧНОМ УПОТРЕБЛЕНИИ ПИЩИ

*Будкевич Е.В., Будкевич Р.О.  
ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет»  
e-mail: [Budkevich.EV@yandex.ru](mailto:Budkevich.EV@yandex.ru)*

В исследовании оценивали психофизиологические особенности у студентов с наличием эпизодов ночного употребления пищи. У 72 студентов 17-22 лет (59 девушек и 13 юношей) с использованием пищевых дневников оценивали режим питания. Использованы: опросник EPQ; тесты тревожности Спилберга и Тейлора; опросник Хорна-Остберга, тест качества сна, тест гигиены сна и дневной сонливости. В ротовой жидкости (РЖ) определяли суточную динамику общей антиоксидантной активности (ОАОА) и содержания кортизола.

Среди испытуемых выделены: 1-я группа -употреблявшие пищу только в период с 6 ч до 22 ч (n=34) и 2-я группа - с наличием эпизодов ночного употребления пищи (с 22ч до 6ч) (n=38). В обеих группах преобладал промежуточный хронотип (58%), однако в группе 1 число студентов утреннего хронотипа составляло 24.24%, а в группе 2 данных студентов было 5.55% (p<0.05). По опроснику EPQ различий не выявлено. Студенты были определены как потенциальные экстраверты с уровнем средних значений по шкалам нейротизма и психотизма. В группе 2 тревожность по Тейлору была значимо выше (p<0.01). Это сопровождалось снижением качества сна (p<0.01) и ростом дневной сонливости (p<0.03).

Суточная динамика кортизола и ОАОА в РЖ в группе 1 характеризовалась утренним повышением и достоверным снижением в вечерние часы (p<0.005). В группе 2 суточная динамика уровня кортизола характеризовалась противоположной динамикой с ростом концентрации в вечерние часы (p<0.001), что достоверно отличалось от группы 1 (p<0.005). В обеих группах ОАОА характеризовалась стабильной суточной динамикой с понижением значений в вечернее время. В группе 2 ОАОА снижена по сравнению с группой 1 как утром, так и вечером.

Таким образом, в группе студентов с наличием эпизодов ночного употребления пищи число лиц утреннего хронотипа меньше, отмечается повышение тревожности и рост жалоб на нарушение сна. Это сопровождается снижением антиоксидантной активности РЖ и повышением уровня кортизола РЖ в вечернее время, что может быть связано с начальным этапом негативных последствий ночного употребления пищи.

# **TROUBLE SLEEPING INSIDE: THE PREVALENCE OF INSOMNIA AND ASSOCIATED FACTORS IN ENGLISH PRISONS**

*Dewa L.H.<sup>1</sup>, Hassan L.<sup>2</sup>, Shaw J.<sup>1</sup>, Senior J.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Institute of Brain Behaviour and Mental Health, University of Manchester*

*<sup>2</sup>Institute of Population Health, University of Manchester, UK*

It has been estimated that around 90% of prisoners have at least one mental disorder. The high prevalence of mental and physical health problems, substance misuse issues and prescription medications within prison settings may compound pre-morbid sleep disturbances, given the recognized relationship between sleep and health. Crucially, the prison context may both directly interfere with sleep-wake regulation and present a barrier to effective treatment of sleep disturbance. While much work has focused on mental health and physical comorbidity in prison populations, there has been comparatively little research about insomnia explicitly.

To fill this gap, we aimed to establish the prevalence of DSM 5 Insomnia Disorder (ID) and poor sleep quality in male and female prisoners and the potential difference between prisoners with and without insomnia on a number of factors associated with insomnia in prison.

Semi-structured interviews were conducted with prisoners across three prison establishments. The Sleep Condition Indicator (SCI) was utilised to identify prisoners with and without ID. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was also applied to ascertain poor sleep quality. Prisoners with and without ID were then compared on a number of standardised measures including the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Sleep Hygiene Index (SHI) and the piloted Prison Environment Sleep Questionnaire (PESQ).

This presentation will describe the prevalence of insomnia and explore associations with demographic, clinical and environmental characteristics. Finally, the implications of these preliminary results will also be discussed in relation to the development of an innovative novel pathway for insomnia that contributes to effective insomnia treatment.

## **BIOLOGICAL CLOCK GENES AND CHRONOTYPE CHARACTERISTICS ARE CONNECTED WITH TRAFFIC ACCIDENT HISTORY IN DRIVERS**

*Dorokhov V.B.<sup>1</sup>, Taranov A.O.<sup>1</sup>, Puchkova A.N.<sup>1</sup>, Tupitsyna T.V.<sup>2</sup>,  
Slominsky P.A.<sup>2</sup>, Dementienko V.V.<sup>3</sup>, Ermolayev V.V.<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup>IHNA RAS, Moscow*

*<sup>2</sup>IMG RAS, Moscow*

*<sup>3</sup>Neurocom Ltd., Moscow, Russia*

*<sup>4</sup>SMSUH, Moscow, Russia*

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

It is established that person's physical and psychic health are influenced by his chronotype, sleep length and quality, the ability to adapt to changes in the sleep schedule. In the scope of this study a sample of professional bus drivers from SUE "Mostransavto" with a 12-year record of traffic accidents were tested to find the connection between the accident risk, the level of activation in the morning and in the evening and a range of polymorphisms in candidate genes selected by literature data analysis.

137 professional drivers ( all male, age 23-66 years, working in 6 rotating shifts) were genotyped. Morning and evening activation was assessed with Sleep-Wake Pattern Assessment Questionnaire Questionnaire (SWPAQ; Putilov A.A.). DNA samples were tested for polymorphic variants of PER2 and PER3 genes and single nucleotide polymorphisms (SNP) in genes: CLOCK (rs12649507), RORA (rs1159814), NPAS2 (rs4851377) and NPSR1 (rs324981).

In SWPAQ we have used the subscales of morning and evening lateness (low activation e in the morning and high activation in the evening). These subscales were correlated ( $r=0.23, p<0.01$ , gamma correlation). The highest correlation between getting in a traffic accident and being guilty in a traffic accident and an SNP was shown for CLOCK gene  $p = 0.037$ ,  $p = 0.002$  accordingly; and RORA gene:  $p = 0.031$ ,  $p = 0.019$  accordingly. Further nonparametric statistical analysis of gene-traffic accident parameter combinations confirms the possible connection of THE CLOCK gene SNP and accident risk, more specifically, with being guilty in an accident. The report will also discuss the relations between chronotype, accident risk and PER2 and PER3 genes.

The results allow us to point out a partial genetic mediation of accident risk: unoptimal combination of a shift work schedule and genetically mediated chronotype leads to an increase of the traffic accident risk when the driver has to work in his period of lowered vigilance.

**The work is supported by the RFH grant №14-06-00963**

## ГЕНЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЧАСОВ И ОСОБЕННОСТИ ХРОНОТИПА СВЯЗАНЫ С ПАРАМЕТРАМИ АВАРИЙНОСТИ ВОДИТЕЛЕЙ

*Дорохов В.Б.<sup>1</sup>, Таранов А.О.<sup>1</sup>, Пучкова А.Н.<sup>1</sup>, Тупицына Т.В.<sup>2</sup>,  
Сломинский П.А.<sup>2</sup>, Дементюенко В.В.<sup>3</sup>, Ермолаев В.В.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ ИВНД и НФ РАН

<sup>2</sup>ФГБУ ИМГ РАН

<sup>3</sup>ЗАО «НЕЙРОКОМ,

<sup>4</sup>МГГУ им. М.А. Шолохова, Москва

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

Известно, что на психическое и физическое здоровье человека влияет его хронотип, продолжительность и качество сна, способность приспосабливаться к изменениям режима сна. В рамках исследования связи аварийности, степени активации человека в утреннее и вечернее время и ряда выбранных по литературным данным генов-кандидатов была проанализирована выборка профессиональных водителей автобусов из ГУП МО «Мострансавто», с 12 летней статистикой по аварийности.

Были прогенотипированы 137 профессиональных водителей с посменной работой (мужчины, возраст 23-66 лет, 6 смен со скользящим графиком). Степень утренней и вечерней активации определялась по Опроснику для самооценки индивидуальных особенностей цикла сон-бодрствование [SWPAQ; Путилов А.А.]. Образцы ДНК были исследованы на однонуклеотидные полиморфизмы в генах CLOCK (rs12649507), RORA (rs1159814), NPAS2 (rs4851377) и NPSR1 (rs324981), а также полиморфные варианты генов PER2 и PER3.

В опроснике SWPAQ были взяты параметры утреннего запаздывания (низкий уровень бодрствования утром) и вечернего запаздывания (высокий уровень бодрствования вечером). По методу гамма-корреляции эти параметры достоверно коррелировали ( $r=0.23$ ,  $p<0.01$ ). Наибольшая корреляция показана для частоты попадания в ДТП и виновности в ДТП с типом однонуклеотидного полиморфного варианта гена CLOCK:  $p = 0.037$ ,  $p = 0.002$ , соответственно; и RORA:  $p = 0.031$ ,  $p = 0.019$ , соответственно. Дальнейший анализ комбинаций полиморфных вариантов этих генов с показателями аварийности с использованием методов непараметрической статистики подтверждает возможную связь полиморфизма гена CLOCK с аварийностью, а именно с такой ее характеристикой, как виновность в ДТП. В докладе также будет обсуждаться связь с хронотипом и аварийностью генов PER2 и PER3.

Результаты позволяют указать на частичную генетическую опосредованность аварийности: неоптимальное сочетание посменного расписания работы, и связанного с часовыми генами хронотипа приводит к увеличению риска ДТП, когда водитель работает в период сниженного уровня бдительности.

Работа поддержана грантом РФНФ № 14-06-00963

# RESEARCH OF THE POSSIBILITY OF USING AUDIO INFORMATION AND GLONASS/GPS SATELLITE NAVIGATION TECHNOLOGY TO PREVENT VEHICLE DRIVERS FROM DEVELOPING DROWSINESS (STATE OF MONOTONY)

*Finashin D. G.*  
*Herzen University, St Petersburg, Russia*  
*e-mail: [ntall@yandex.ru](mailto:ntall@yandex.ru)*

The project sets out to investigate the assumption that listening to real-time audio information about their surroundings and potentially hazardous sections of road using GPS/GLONASS technology has a positive effect on the psychophysiological state of drivers, and on the quality of their driving on out-of-town roads.

Relevance: according to various estimates, loss of concentration, fatigue, and falling asleep at the wheel cause between 20% and 50% of all road accidents. Loss of concentration is the main contributing factor to road accidents in towns, while out-of-town, falling asleep as a result of the monotonous motion of the vehicle is the primary reason behind fatal accidents.

Currently, several research groups are conducting tests on various practical methods to prevent monotony from having an effect on the psychophysiological condition of drivers and diminish the likelihood that they will fall asleep. This work is being carried out in order to develop recommendations for drivers, transport companies, government and regulatory authorities, and manufacturers of information transport systems (ITS) and vehicles.

According to available scientific sources [Schwarz et al., 2012, Reyner et al., 1998)], it has been confirmed that listening to music or the radio has a positive effect on drivers and the quality of their driving over long periods. However, it has been shown that drivers become accustomed to this type of listening rather quickly, which indicates that other sound stimulus are needed, used in ways that would reduce habituation and the effect of monotony.

Research methods: electroencephalography, reaction testing and examinations.

Listening to audio information with alternating pause rhythms which the driver cannot directly control and which has a cognitive load on the brain improves the quality of driving (vehicle control) over long periods, and reduces the likelihood of drowsiness and falling asleep at the wheel. Reducing the likelihood of falling asleep while carrying out vital operations is one of the most important safety challenges in transport and the management and monitoring of dangerous equipment, etc. Based on the results of this study, software and hardware systems could be created and a scientifically based mode of audio information introduced into information transport systems and consumer navigation systems.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АУДИОИНФОРМИРОВАНИЯ И ТЕХНОЛОГИЙ СПУТНИКОВОЙ НАВИГАЦИИ ГЛОНАСС/GPS ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАЗВИТИЯ ДРЕМОТНОГО СОСТОЯНИЯ (МОНОТОНИИ) У ОПЕРАТОРОВ (ВОДИТЕЛЕЙ) ТРАНСПОРТНЫХ СРЕДСТВ

*Финашин Д. Г.  
РГПУ им. А.И. Герцена,  
кафедра клинической психологии, Санкт-Петербург  
e-mail: [ntall@yandex.ru](mailto:ntall@yandex.ru)*

В рамках проекта предлагается исследовать предполагаемое положительное влияние на психофизиологическое состояние водителя и качество вождения на загородных трассах прослушивания водителем аудиоинформации об окружающей местности, информации об опасных участках в реальном времени с использованием технологии GPS/ГЛОНАСС.

Актуальность: по различным оценкам, недостаток внимания, усталость, засыпание за рулем является причиной от 20% до 50% ДТП. Для городского движения ведущим фактором является недостаток внимания, на загородных трассах основной фактор ДТП с фатальными последствиями – засыпание в условиях монотонного движения.

В настоящее время рядом научных групп ведутся экспериментальные проверки различных практических методов, позволяющих не допустить влияния монотонии на психофизиологическое состояние оператора (водителя) транспортного средства, уменьшить вероятность засыпания. Данные работы проводятся в целях выработки рекомендаций водителям, транспортным компаниям, государственным и регулирующим органам, производителям информационных транспортных систем (ITS) и транспортных средств.

По информации из доступных к анализу научных источников [Schwarzetal., 2012, Reyneret al., 1998] подтверждается положительное влияние прослушивания музыки (радио) на качество вождения на протяженных интервалах. Однако отмечается достаточно быстрое привыкание, таким образом, данное обстоятельство позволяет говорить о необходимости проведения работ по поиску аудиостимулов и порядка их предъявления, в меньшей степени приводящих к эффекту привыкания.

Методы исследования: электроэнцефалография, экспертная оценка реакций, тестирование.

Ожидаемые результаты: прослушивание аудиоинформации при наличии чередования режимов аудиоданные/пауза, не контролируемых непосредственно оператором (водителем) и когнитивной нагрузке на мозг

позволяет улучшить качество вождения (управления транспортным средством) на длительных интервалах движения, снизить вероятность наступления дремотного состояния и засыпания.

Снижение вероятности засыпания оператора при выполнении критических важных операций - одна из важнейших задач, решение которой требуется для безопасности в сфере транспорта, управления и наблюдения за опасными объектами и т.п. Режим дискретного аудиоинформирования реализуется с использованием технологии привязки аудиоинформации к координатам местности и спутниковой навигации ГЛОНАСС/GPS. Данное направление, в контексте влияния на психофизиологическое состояние водителя, до настоящего времени в мировой практике не исследовалось. Гипотеза базируется на имеющихся сведениях об особенностях ориентировочного рефлекса и эффекте привыкания к регулярным стимулам. По результатам настоящего исследования возможно создание программно-аппаратных комплексов, внедрения научно обоснованного режима аудиоинформирования в информационные транспортные системы и навигационные системы потребителей.

## HOW TO PUBLISH YOUR DATA AND PREPARE SUCCESSFUL GRANT APPLICATION? RUSSIAN PERSPECTIVE

*Galagudza Michael*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*North-West Federal Medical Research Centre, St-Petersburg, Russia*

<sup>2</sup>*First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St-Petersburg*

Over the last 5 years, biomedical researchers in Russia are increasingly stimulated to publish their data in the international peer-reviewed journals. Different grant agencies include papers in the international journals with certain impact factor as a resulting parameter of the supported project. Sometimes, these values are set at the unreasonably high level, which is becoming a challenging task for a team of researchers. Are researchers in Russia ready to cope with the challenge of scientific writing for high-impact internationally recognized journals? There are several major problems that they face when preparing a manuscript. First, older generations of scientists in Russia are generally not fluent in English. Even minor language problems distract editors and reviewers from acceptance of the manuscript. Probably, this occurs at the subconscious level ("if the author(s) make such a glaring language mistakes, why should I believe the data?"). Fortunately, nowadays there are many online English language editing services available, which perform advanced editing, including suggestions for data presentation, flow, style, etc. Second, in some cases researchers are not well educated on how to write the research article and how to present data. This rises a lot of questions from the referees on the methodological aspects of the study, statistics, study design, etc. The presence of many excellent books and manuals on how to write the article in English and get it published facilitates the task. And last, probably most important reason for rejection of the manuscripts coming from Russia is methodological weakness of the studies stemming from the obsolescence of the equipment and lack of expertise in modern, especially molecular, techniques. Publishing paper in the high-impact medical journal usually requires in-depth characterization of the process at the molecular level, including expression patterns, immunohistochemistry and, ideally, use of genetically engineered mouse models. One obviously promising trend is that many labs in Russia are becoming very well equipped. However, the problem of recruiting educated and trained personnel is still very serious. It follows, therefore, that successful publishing will require improvement in language skills, acquiring general culture of preparing the manuscript and finding target journal, and, finally, gradual advancement of methodological basis. One of the remedies in overcoming these barriers is training of Russian students and young researchers in the international labs, ideally in the "sandwich" model.

Performing good science is costly venture. Lack of money for research is another very common problem. Although several funding agencies do exist in



Russia, their support is unlikely to provide a stable financial plan for a research lab. When preparing the application for funding, several important aspects should be considered. First, the detailed research plan should be provided, including description of groups, justification of sample sizes, manipulations, end-points. Second, describe details of the methods to be used with the emphasis on the most modern, advanced techniques. Third, provide a detailed list of equipment and supplies that are planned to be purchased. Try to keep balance between salary and other expenditures at 50:50. The reviewer must be convinced that the money allocated to the project will be spent with maximal efficiency. Another crucial thing to consider is the experience of the team in the subject area of the grant. The team with 10-15 international publications during last 5 years will certainly have more chances to win the competition.

In conclusion, publishing and getting financial support from grant agencies are closely inter-related events. Failure in one activity will inevitably affect another. Success in science requires relentless efforts in these two directions.

## SLEEP CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH INCREASED AGGRESSIVENESS

*Gortseva A.A., Korostovtseva L.S., Bochkarev M.V.,  
Galankin T.L.<sup>1</sup>, Sukhotina I.A.<sup>1</sup>, Sviryaev Y.V.  
Federal North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg;  
<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia  
e-mail: [gortseva@yahoo.com](mailto:gortseva@yahoo.com)*

The development of sleep disorders depends not only on exogenous factors (sleep hygiene, exposure to unfavorable external conditions, medications), but also on internal ones, e.g. somatic diseases, as well as individual psychological profile. The objective of this study was to determine the characteristics of sleep disorders in patients with elevated levels of aggressiveness.

**METHODS:** We analyzed the data from 62 patients (32 men, 30 women; median 48 years old) with sleep disorders. Characteristics of sleep were obtained by Sleep Quality Questionnaire (SQQ), Epworth Sleepiness Scale and Pittsburgh Sleep Quality Index. Level of aggressiveness was evaluated by the Buss-Perry Aggression Questionnaire, BPAQ. The main variables of the analysis were: total index of aggressiveness, sleep duration, falling asleep and waking up time, sleep quality. Statistical methods included regression analysis, cluster analysis, nonparametric Wilcoxon and Chi-square tests (statistical package R.3.0.2; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

**RESULTS:** Regression analysis of the total score values derived from questionnaires BPAQ and sleep quality showed a linear relationship for the values obtained by questionnaire SQQ and BPAQ ( $p=0.00031$ ). There were no associations between BPAQ and other two questionnaires. Therefore, only the SQQ scores were used for further analysis. Patients with low ( $n = 30$ ) and high ( $n = 32$ ) level of aggressiveness were revealed using the median of total scores of the Buss Perry test.

Patients with high level of aggressiveness had significantly higher total score of sleep disorders on SQQ ( $p < 0.01$ ). *Post hoc* analysis showed that groups of low and high aggressiveness differed mainly by qualitative sleep features (remembering dreams, somatic sensations during awakening/falling asleep time;  $p < 0.05$  for the Wilcoxon test), or difficulty falling asleep ( $p < 0.01$ ), but not by the total amount of sleep. No statistically significant differences in the presence/absence of aggressive episodes during sleep were found.

**CONCLUSIONS:** The obtained data showed that personality was strongly linked to sleep disorder and its features. The high aggressiveness had significant association with the level of sleep disorders. We discuss the predictive value of individual profile for determination of personal insomnia pattern in patients.

## ХАРАКТЕРИСТИКИ СНА У ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННОЙ АГРЕССИВНОСТЬЮ

*Горцева А.А., Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В.,  
Галанкин Т.Л.<sup>1</sup>, Сухотина И.А.<sup>1</sup>, Свиряев Ю.В.  
Северо-Западный ФМИЦ Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский  
Университет им. акад. И.П.Павлова  
e-mail: [gortseva@yahoo.com](mailto:gortseva@yahoo.com)*

В развитии нарушений сна большую роль играют не только экзогенные факторы (гигиена сна, воздействие внешних неблагоприятных условий, медикаментов), но и внутренние, обусловленные возрастом, наличием соматических заболеваний, а также индивидуальным психологическим профилем. Целью настоящей работы было определение особенностей нарушения сна у пациентов с повышенным уровнем агрессивности.

**МЕТОДЫ:** Анализировали данные 62 пациентов (32 мужчины, 30 женщин) с расстройствами сна. Возраст пациентов составлял (медиана (25; 75 перцентиль) 48 (29; 57) лет. Характеристики сна были получены методом анкетирования по опросникам качества сна (Sleep Quality Questionnaire, SQQ), Шкале сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale) и Питтсбургского индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index). Агрессивность оценивали по тесту Басса-Перри (Buss-Perry Aggression Questionnaire, BPAQ). Основными переменными анализа являлись: суммарный показатель агрессивности, особенности сна, полное время сна, время засыпания и пробуждения, качество сна. Статистические методы включали регрессионный анализ, кластер-анализ, а также непараметрические тесты Уилкоксона и Хи-квадрат. Для статистической обработки использовали пакет R.3.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Регрессионный анализ величин суммарных баллов опросников качества сна и BPAQ показал линейную зависимость для значений, полученных по BPAQ и опроснику SQQ ( $p=0.00031$ ), но не по двум другим опросникам, на основании чего в дальнейшем анализе были использованы только данные опросника SQQ. Разделение пациентов с низкой ( $n=30$ ) и высокой ( $n=32$ ) агрессивностью было произведено по медиане суммарных баллов теста Басса-Перри. Пациенты с высокой агрессивностью имели статистически достоверно более высокий суммарный балл нарушений сна по SQQ ( $p<0.01$ ). *Post hoc* анализ показал, что различия между группами высоко- и низкоагрессивных пациентов относились к качественным показателям (запоминание снов, соматические ощущения при пробуждении/засыпании,  $p<0.05$  по критерию Уилкоксона) или трудности засыпания ( $p<0.01$ ), но не к количеству сна. Статистически достоверных различий по наличию/отсутствию агрессивных эпизодов во время сна не было получено.

**ВЫВОДЫ:** Представленные данные показывают, что личностный фактор статистически значимо связан с расстройством сна и его особенностями. Высокий уровень агрессивности у пациентов имеет достоверную ассоциацию с уровнем нарушений сна. Обсуждается прогностическая ценность знания индивидуально-типологического профиля для определения вероятного набора показателей инсомнии у каждого конкретного пациента.

# **NEW APPROACH FOR EVALUATION OF SLEEP BREATHING DISORDERS BASED ON THE ANALYSIS OF THE SOUNDS OF SNORING AND PAUSES OF BREATHING CYCLE**

*Kalinkin A.L., Varaksin A.N., Gatilov S.B., Ivanov A.V.,  
Koltcov S.E., Kurenkov N.I.  
Sleep Medicine Centre,  
Federal Research and Medical Centre of Specialized  
Medical Care and Technology, Moscow, Russia*

The subject of the research was the development of software for automatic processing of signaling information aimed at obtaining meaningful sleep parameters. A key feature of the study was the need to work with a large amount of signal information recorded by acoustic receiver throughout the patient's sleep.

To achieve this goal it had been resolved the following tasks:

The analysis of approaches for obtaining and pre-processing the signal information obtained by specialized means of registration;

The analysis of the approaches used in the processing of acoustic information aimed at extracting relevant sleep parameters;

The software was developed for automatic extraction of significant sleep parameters;

The principles of signal information processing allow to extract quantitative and qualitative sleep parameters;

An interface of control and signaling information processing was developed;

Due to the analysis of signaling information, problems affecting the quality of extracting significant sleep parameters were revealed.

# **НОВЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ЗВУКА ХРАПА И ПАУЗ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦИКЛА**

*Калинкин А.Л., Вараксин А.Н., Гатилов С.Б., Иванов А.В.,  
Кольцов С.Е., Куренков Н.И.  
Центр медицины сна,  
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр  
специализированных видов медицинской помощи и медицинских  
технологий» ФМБА, Москва, Россия*

Предметом исследований явилась разработка программного комплекса автоматизации обработки сигнальной информации направленной на извлечение значимых сомнологических параметров. Ключевой особенностью работы являлась необходимость работы с большим объемом сигнальной информации регистрируемой акустическим приемником на протяжении всего сна пациента.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

1. Проведен анализ подходов к получению и предварительной обработке сигнальной информации, получаемой специализированными средствами регистрации;
2. Проведен анализ подходов, используемых при обработке акустической информации направленной на извлечения значимых сомнологических параметров;
3. Разработан облик программного комплекса автоматизации извлечения значимых сомнологических параметров;
4. Показаны принципы обработки сигнальной информации позволяющие извлекать качественные и количественные сомнологические параметры;
5. Разработан интерфейс управления и обработки сигнальной информации;
6. Вскрыты проблемы, влияющие на качество извлечения значимых сомнологических параметров, по результатам анализа сигнальной информации.

## EFFECT OF PARADOXICAL SLEEP DEPRIVATION ON THE LEARNING IN RATS

Khachaturovy E.D.<sup>1</sup>, Lortkipanidze N.D.<sup>1</sup>, Maisuradze L.M.<sup>1,2</sup>, Oniani N.T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ilia State University, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>I. Beritashvili Centre of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

e-mail: [ekaterine.khachaturovi.1@iliauni.edu.ge](mailto:ekaterine.khachaturovi.1@iliauni.edu.ge)

**Introduction:** The role of paradoxical sleep (PS) in the regulation of memory causes great interest among researchers. In spite of the fact that numerous analyses of the experimental data were published, this problem does not lose the urgency up to now. In the majority of animal experiments dealing with the mutual influence of learning and PS researches were directed to study of: 1) the effect of learning on the presence of PS in the sleep-wakefulness cycle in a definite period after each session of learning and 2) the effect of PS deprivation (PSD) after each session of learning on the rate of learning, as well as on the consolidation and storage of memory traces. In the present study, we consider only one part of the second direction.

**Methods:** The experiments were carried out on the adult rats (weight 200-250g; n=20). The following techniques were used: acquisition of an active avoidance reaction in rats, where rats were trained to avoid foot-shock by jumping over the barrier placed between the two compartments of the chamber to criteria of 9 out 10 consecutive correct responses. The maximal number of trials was 120 a day. PSD has been carried out in the water-tank method.

**Results:** Water tank PSD was found to have a facilitator influence on the learning of an active avoidance test. The experimental animals learn faster than the rats in control group; they reach the learning criteria much faster than the control group animals. Although the examination of the learned test in both experimental and control groups of animals showed no significant difference. PSD does not have an influence on memory consolidation.

**Conclusion:** PSD via water-tank technique facilitates learning process in active avoidance test and does not disturb the conversion of the short-term memory into its long-term form.

## SLEEP STRUCTURE AND ITS DYNAMICS AFTER RENAL DENERVATION IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION

*Kravchenko S.O., Korostovtseva L.S., Semenov A.P., Yudina Yu.S.,  
Mironova S.A., Ionov M.V., Avdonina N.G., Emelyanov I.V.,  
Zverev D.A., Zvartau N.E., Sviryaev Yu.V., Conradi A.O.  
Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia*

**Objective:** To assess sleep structure and dynamics of sleep parameters in patients with resistant hypertension (RAH) after renal sympathetic denervation (RSDN).

**Design and methods:** We examined 20 patients (8 males) with confirmed RAH, mean age – 56(27-67) years, who underwent the SDPA by standard protocol (Simplicity, Medtronic). Seventeen patients, who underwent full polysomnography (Embla N7000, Natus, USA) at baseline and one year after the SDPA, were included in the analysis. Statistical analysis was carried out using the program SPSS 17.0 (USA), the data are presented as median (25%;75%).

**Results:** At baseline, total sleep time was 7.2(5.5;8.0) hours, there were no significant disorders of sleep structure, sleep efficiency was 81.2(59.1;89.7)%. One year after RSDN sleep efficiency reduced to 75.3(73.3;92.6)% and total sleep time also decreased to 6.7(6.1;8.7) hours due to increased wake time after sleep onset from 73.3 (33.5;204.5) to 90.9(37.9;163.3) minutes ( $p<0.05$ ). In particular, deep sleep duration reduced ( $p=0.08$ ), while sleep stage I and II duration increased ( $p<0.05$ ). There was a relative increase of REM-sleep duration ( $p<0.05$ ). We have also found a mild increase of apnea-hypopnea index from 5.7(3.1;36.8) to 13.3(2.9;37.5) per hour of sleep ( $p<0.05$ ), along with small reduction in mean blood oxygen saturation from 94(91;97)% to 92.7(90.5;94.6)% ( $p=0.03$ ). These corresponded to the increase of the average body mass index from 29.8(25.0;44.2) to 32.5(23.7;43.3)  $\text{kg/m}^2$  ( $p<0.05$ ). A year after RSDN there is also a tendency ( $p=0.07$ ) to an increase in periodic leg movements.

**Conclusion:** One year after renal denervation patients' sleep is characterized by a greater proportion of superficial sleep (stages I and II). Violation of sleep structure may be due to the worsening of sleep-disordered breathing associated with moderate weight gain, as well as a slight increase of periodic leg movements. The role of post-RSDN changes in sympathetic activity in the development of the identified disorders requires further investigation.

## СТРУКТУРА СНА И ЕЕ ДИНАМИКА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Кравченко С.О., Коростовцева Л.С., Семенов А.П., Юдина Ю.С.,  
Миронова С.А., Ионов М.В., Авдонина Н.Г., Емельянов И.В., Зверев Д.А.,  
Звартау Н.Э., Свиричев Ю.В., Конради А.О.  
Северо-Западный федеральный  
медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург, Россия*

**Цель исследования:** оценить структуру сна и ее динамику у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) после проведения симпатической денервации почечных артерий (СДПА).

**Материалы и методы:** Обследовано 20 пациентов с подтвержденной РАГ: 8 мужчин и 12 женщин, средний возраст – 56(27-67) лет, которым была проведена процедура СДПА по стандартному протоколу (Simplicity, Medtronic). В анализ включено 17 пациентов, которым исходно и через год после СДПА проводилось полное полисомнографическое исследование (Embla N7000, Natus, США). Статистическая обработка проводилась при помощи программы SPSS 17.0 (США), данные представлены как Медиана (25%; 75%).

**Результаты:** Исходно в обследуемой группе общее время сна составило 7.2 (5.5; 8) часов, циклическая структура сна без существенных нарушений, эффективность сна 81.2 (59.1; 89.7)%. При повторном обследовании через год после СДПА отмечено снижение эффективности сна до 75.3 (73.3; 92.6)% и уменьшение общего времени сна до 6.7 (6.1; 8.7) часов за счет увеличения времени бодрствования после наступления сна с 73.3 (33.5; 204.5) до 90.9 (37.9; 163.3) минут ( $p < 0.05$ ). Зарегистрировано уменьшение длительности глубокого сна ( $p = 0.08$ ), небольшое увеличение I и II стадий сна, а также относительное увеличение продолжительности REM-сна ( $p < 0.05$ ). На фоне повышения среднего индекса массы тела с 29.8 (25; 44.2) до 32.5 (23.7; 43.3) кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ) отмечено небольшое, но значимое увеличение индекса апноэ-гипопноэ с 5.7 (3.1; 36.8) до 13.3 (2.9; 37.5) в час сна ( $p < 0.05$ ), наряду со снижением средней сатурации крови с 94 (91; 97)% до 92.7 (90.5; 94.6)% ( $p = 0.03$ ). Через год после СДПА отмечается тенденция ( $p = 0.07$ ) к увеличению числа периодических движений нижних конечностей.

**Выводы:** Через год после проведения ренальной денервации сон пациентов с РАГ характеризуется увеличением представленности стадий поверхностного сна (I и II). Нарушение структуры сна может быть обусловлено усугублением нарушений дыхания во сне на фоне небольшой прибавки массы тела, а также незначительным увеличением периодических движений нижних конечностей. Роль изменения симпатической активности после СДПА в развитии выявленных нарушений сна требует дальнейшего изучения.



## MOLECULAR CHAPERONE GRP78 IS INVOLVED IN THE REGULATORY MECHANISMS OF SLEEP

*Lapshina K.V., Guzeev M.A., Simonova V.V.  
Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry,  
RAS, St Petersburg, Russia  
e-mail: [ksenia.lapshina@gmail.com](mailto:ksenia.lapshina@gmail.com)*

The members of heat-shock protein 70 kDa (HSP70) family, glucose-regulated protein Grp78 and Hsp70 play an essential role in the conformational quality control of the proteome. Experiments on warm-blooded animals and fruit fly revealed that sleep deprivation was accompanied by the elevation of Grp78 and Hsp70 gene expression in the different structures of the brain. The central microinjections of Hsp70 evoked an increase in the total time of non-rapid-eye-movement sleep (NREMS) and a decrease in the brain temperature in pigeons and rats. It is currently unknown whether the elevation of Grp78 level in the brain can influence parameters of sleep and thermoregulation.

Experiments were carried out in male Wistar rats. The registration of polysomnogram, brain, body and skin temperatures and contractile muscular activity (during 24 h) was performed using computer systems SASR-8800 and DSI (USA). Different doses of recombinant Grp78 (Abcam, Great Britain) were injected into the 3rd brain ventricle at the onset of the light (inactive) phase of the light/dark cycle.

Microinjections of Grp78 evoked a decrease in contractile muscular activity, an increase in the total time and episode duration of NREMS, an increase in EEG delta wave power during NREMS and the decrease in the amount of rapid-eye-movement sleep (REMS). These effects were observed during the light phase and its duration was dose-dependent. In these experiments we did not reveal any changes in brain, body and skin temperatures. Our results suggest that Grp78 participates in molecular mechanisms of deep NREMS maintenance and attenuates the generation of REMS. The deep NREMS is considered to be a strong protective factor which helps to restore the physiological functions of organism. The capacity of Grp78 to initiate deep NREMS can be very important for the realization of defensive properties of NREMS.

**The investigation was supported by RFBR grant №14-04-31692**

## МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ШАПЕРОН GRP78 УЧАСТВУЕТ В ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ СНА

*Лапшина К.В., Гузеев М.А., Симонова В.В.*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова  
Российской академии наук (ИЭФБ РАН),  
e-mail: [ksenia.lapshina@gmail.com](mailto:ksenia.lapshina@gmail.com)*

Представители семейства белков теплового шока с молекулярной массой 70 кДа (heat shock proteins 70 kDa, HSP70), такие как глюкозо-регулируемый белок Grp78 и Hsp70, играют чрезвычайно важную роль в обеспечении «контроля качества» протеома клеток. Эксперименты на представителях теплокровных животных и на плодовых мушках показали, что при депривации сна или покоя экспрессия генов Grp78 и Hsp70 в различных областях головного мозга существенно усиливалась. Установлено, что центральные микроинъекции шаперона Hsp70 в ликвор 3-го желудочка мозга оказывали гипотермический эффект и вызывали прирост «естественного» медленного сна у голубей и крыс. Однако остается неизвестным, как повлияет увеличение содержания в мозге самого Grp78 на показатели сна и терморегуляции.

Эксперименты были выполнены на самцах крыс линии Вистар. Регистрацию полисомнограммы, температур тела, мозга и поверхности кожи, сократительной активности мышц выполняли с помощью электрофизиологических установок SASR-8800 и DSI (США). Различные дозы рекомбинантного Grp78 (Abcam, Великобритания) вводили в ликвор 3-го желудочка мозга крыс перед началом неактивной (светлой) фазы суток.

Установлено, что микроинъекции Grp78 вызывали снижение уровня сократительной активности мышц, увеличение общего времени и длительности эпизодов медленного сна (МС), увеличение мощности спектра ЭЭГ в дельта-диапазоне во время МС и уменьшение общего времени быстрого сна (БС). Продолжительность этих эффектов зависела от применяемой дозы Grp78. Анализ изменений температуры мозга, тела и поверхности кожи показал, что ни одна из применявшихся доз Grp78 не вызывала статистически значимых изменений этих показателей. Результаты данного исследования свидетельствуют о вовлечении Grp78 в молекулярные механизмы поддержания глубокого МС, а также о его способности ослаблять механизмы генерации БС. По мнению клиницистов, глубокий МС является мощным антистрессовым фактором, способствующим восстановлению физиологических функций организма. Способность Grp78 инициировать глубокий МС может иметь большое значение для реализации стресс-лимитирующей функции МС.

**Исследование поддержано грантом РФФИ 14-04-31692**

# CORTICAL EVOKED RESPONSES TO CARDIAC ACTIVITY IN THE SLEEP-WAKE CYCLE

*Lavrova V.  
Institute for information transmission problems(IITP) RAS,  
Moscow, Russia  
e-mail: [pilotfish@bk.ru](mailto:pilotfish@bk.ru)*

According to the visceral sleep theory [Pigarev, 2013], the brain cortical areas which are involved in the exteroceptive information analysis in wake, switch to the analysis of interoceptive information coming from the visceral organs. Earlier this theory was supported by the studies of the cortical responses to the stimulation of the gastrointestinal system. The aim of this work was to find manifestations of cardiac activity in the sensory areas of the cerebral cortex in the sleep-wake cycle. By this, there was an experimental background [Chernigovsky, Musyaschikova, 1973; Kaplan, Shishkin, 1992; etc]. The objectives of this study were checking if the heart activity is reflected in the cerebral cortex during sleep or not, as well as an attempt to localize those cortical areas, which are involved in the processing of this information.

EEG and local field potentials were recorded in two adult cats, using monopolar and bipolar leads from the frontal and occipital cortex regions. Electrode placement was selected according to the pre-existing information about the possible localization of the cortical areas related to the heart activity. ECG was recorded from the electrodes in stomach and on head of the cats. Additionally, the breath rhythm and the eye movements were recorded in order to define the sleep states. For the analysis, long (four to six hours) records were used, including periods of wake, NREM and REM sleep.

The processing and statistical analysis were made with Spike2 program. The study shows that indeed the cardiac activity is reflected in the activity of neurons in the cerebral cortex.

The relationship between heart and cortical areas is active during sleep and is absent in wakefulness, that confirms our thesis. This phenomena is found in the frontal brain region of the brain and is virtually absent in the occipital one. As the result, the location of the brain regions involved in the cardiac analysis was narrowed, furthermore, we are going to proceed with this study using single neurons' recording. This may help to improve the localization of the areas of the cerebral cortex involved in the analysis of the information from heart.

## ОТРАЖЕНИЕ РАБОТЫ СЕРДЦА В АКТИВНОСТИ КОРКОВЫХ СЕНСОРНЫХ ЗОН В ЦИКЛЕ СОН-БОДРСТВОВАНИЕ

*Лаврова В.Д.*

*Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича*

*РАН, Москва*

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

Согласно висцеральной теории сна [Пигарёв, 2013], корковые зоны, вовлечённые в состоянии бодрствования в анализ экстероцептивной информации, поступающей от органов чувств, во время сна переключаются на анализ интероцептивной информации приходящей от висцеральных органов. Ранее эта теория подтверждалась исследованиями корковых представительств органов желудочно-кишечного тракта. Целью данной работы был поиск проявления работы сердца в активности сенсорных областей коры головного мозга в цикле сон-бодрствование. К этому имелись экспериментальные предпосылки [Черниговский, Мусящикова, 1973; Каплан, Шишкин, 1992; и т.д.]. Задачами исследования были проверка того, действительно ли работа сердца отражается в активности коры мозга во время сна, а также попытка локализации областей коры, вовлечённых в обработку этой информации.

На двух взрослых кошках регистрировали ЭЭГ и локальные медленные потенциалы, используя монополярные и биполярные отведения от лобной и затылочной областей коры. Места для установки электродов были выбраны согласно имевшимся ранее предположениям о местонахождении возможных участков коры, связанных с деятельностью сердца.

Электрокардиограмму регистрировали от электродов, помещенных в желудок и на голову кошек. Дополнительно для определения фаз сна регистрировали ритм дыхания животного и движения глаз. Анализ был проведен по материалам записей длительностью от четырех до шести часов, включающих периоды бодрствования, медленного и быстрого сна.

Обработку и статистический анализ записей проводили в программе Spike2. В ходе исследования было показано, что работа сердца действительно имеет своё отражение в активности нейронов коры мозга. Связь активности сердца и работы корковых зон коры устанавливается в период сна и отсутствует в период бодрствования, что подтверждает выдвинутый в данной работе тезис. Связь активности сердца с активностью корковых зон обнаруживается в лобных отделах мозга и практически отсутствует в затылочных. В результате зона вероятного расположения источников нервной активности, связанной с работой сердца была сужена, а в дальнейшем мы планируем перейти к регистрации импульсной активности нейронов коры. Это позволит более точно локализовать отделы коры, вовлеченные в анализ информации, поступающей от сердца.

# THE EFFECT OF SUBTHRESHOLD LOW FREQUENCY ELECTRIC SKIN STIMULATION ON DAYTIME NAP QUALITY AS WELL AS ON MEMORY CONSOLIDATION PROCESSES

*Lukyanova E.A., Polishchuk, A.A., Shumov D.E.,  
Ukrainitseva Yu.V., Dorokhov V.B.  
Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology,  
Russian Academy of Sciences, Moscow  
e-mail: [ukrainitseva@yandex.ru](mailto:ukrainitseva@yandex.ru)*

Sleep takes about one third of our life playing central part in a number of physiological processes like memory consolidation. Many recent research data demonstrate deep slow wave sleep to be the most important sleep stage. It is the sleep stage that is critical for declarative memory consolidation. Also, recent research data demonstrate the importance of new non-pharmacological ways of sleep enhancement. One of these ways is non-invasive brain stimulation. Previously we revealed that low frequency subthreshold electric palm stimulation during slow wave sleep extends and deepens deep sleep stage [Indursky, Dorokhov et. al. 2013]. It has been shown as well that daytime nap following learning process facilitates the performance of declarative memory task [Ukrainitseva, Dorokhov, 2011].

Current study targets the effect of subthreshold electric stimulation of arm median nerve with the frequency of 1 Hz (frequency of delta rhythm EEG) on daytime nap quality as well as on memory consolidation process.

At the beginning of each experiment the functional state of the subjects is evaluated. Then subject trained in declarative and procedural memory task. After the threshold value of electric stimulation current is determined and subject is prepared for polysomnographic recordings, he took a nap (1 hour). Subthreshold 30 second sequences of electrical 1 Hz pulses divided by 30 second stimulation-free intervals are applied on the forearm skin during the 3rd stage of sleep. After waking the subject's functional state is estimated as well as the retention of declarative information and procedural skills. Each subject participates in two experiments: basic and control one, both following the same scheme but the stimulation not applied in control experiment.

The results of the study will allow the estimation of possibility to augment learning process efficiency by means of memory consolidation enhancement at the slow wave stage of daytime nap.

**Supported by the RFH grants № 13-36-01041a1 and № 15-06-10909a**

# ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОДПОРОГОВОЙ ЭЛЕКТРОКОЖНОЙ СТИМУЛЯЦИИ С ЧАСТОТОЙ ДЕЛЬТА-РИТМА ЭЭГ НА КАЧЕСТВО ДНЕВНОГО СНА И НА ПРОЦЕССЫ КОНСОЛИДАЦИИ ПАМЯТИ

*Лукьянова Е.А., Полищук А.А., Шумов Д.Е.,  
Украинцева Ю.В., Дорохов В.Б.  
ФГБУ ИВНД и НФ РАН, Москва  
e-mail: [ukraintseva@yandex.ru](mailto:ukraintseva@yandex.ru)*

Сон занимает около одной трети нашей жизни и играет центральную роль в реализации множества физиологических процессов, в том числе и в консолидации памяти. Дельта-сон является наиболее важной стадией сна, и в последние годы во многих работах показано, что для консолидации декларативной памяти особенно необходима именно эта фаза сна. В последнее время актуальна разработка нефармакологических методов лечения нарушений сна, и в том числе неинвазивной стимуляции мозга, как способа улучшения качества сна. Ранее нами было показано, что подпороговая электрокожная стимуляция кисти руки с частотой дельта-ритма во время глубокого медленноволнового сна приводит к углублению и удлинению этой стадии сна [Индурский, Дорохов и др., 2013] Нами также показано, что дневной сон, следующий после обучения, облегчает воспроизведение декларативной информации [Украинцева, Дорохов, 2011].

Целью работы является исследование влияния подпороговой электрокожной стимуляции срединного нерва руки на частоте 1 Гц (частота дельта – ритма ЭЭГ) на качество дневного сна и на процессы консолидации памяти.

В начале каждого эксперимента оценивается функциональное состояние испытуемого, после чего ему даются задания, требующие участия декларативной и процедурной памяти. Далее, после крепления электродов для регистрации полисомнограммы и определения порога для электрической стимуляции срединного нерва руки, следует дневной сон, продолжающийся 1 час. Во время 3-й стадии сна на кожу предплечья подаются подпороговые электрические импульсы с частотой 1 Гц сериями по 30 сек с 30-секундной паузой между сериями. После пробуждения оценивается функциональное состояние испытуемого, объем воспроизведения заученной декларативной информации и степень усвоения процедурных навыков. Каждый испытуемый участвует в двух экспериментах: основном и контрольном. Оба эксперимента проводятся по одной и той же схеме, но в контрольном эксперименте во время сна электрокожная стимуляция не применяется.

Результаты исследования позволят оценить возможность повышения эффективности обучения, путем воздействия на процессы консолидации памяти во время медленноволновой фазы дневного сна.

Работа выполнена при поддержке РФНФ, проекты № 13-36-01041a1 и 15-06-10909a

## CHANGE IN SYMPATHETIC\VAGAL BALANCE AFTER RHYTHMIC COLD EXPOSURES AFFECT SLEEP ONSET IN RATS

*Matvieyenko M.M.<sup>2</sup>, Yarosh N.P.<sup>2</sup>, Lutsenko D.G.<sup>1</sup>,  
Shylo A.V.<sup>1</sup>, Babiychuk G.O.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine,  
National Academy of Sciences of Ukraine, Krarkiv, Ukraine,*

*<sup>2</sup> V.N.Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine*

*e-mail: [mariia.matveenko@rambler.ru](mailto:mariia.matveenko@rambler.ru), [oleksandr.v.shylo@gmail.com](mailto:oleksandr.v.shylo@gmail.com)*

The withdrawal of sympathetic vasoconstriction of precapillaries increases skin surface temperature, which is considered as even more important predictor of a rapid sleep initiation if compared to core body temperature change. On the contrary, the exposure to low temperature activates the sympathetic activity and can increase the sleep onset latency.

Animals were rhythmic exposed to cold over two days to  $-12^{\circ}\text{C}$  or  $+10^{\circ}\text{C}$  in the light period for 15 min hourly, for a total of nine exposures per day. The video recording of locomotor activity of the animals after each cold exposure with the continuous registration of brain and heart bioelectrical activity were performed. Sleep-wake cycle was scored according to standard criteria. After each cold exposure 3-min consecutive intervals of heart rate variability was analysed by spectral analysis. The power spectra in the high (HF - (1 - 3 Hz) and low (LF - (0.4 - 1 Hz) frequency bands and the index of sympathetic\vagal balance (LF / HF) was calculated offline.

Each cold exposure of  $-12^{\circ}\text{C}$  increased the index of sympathetic\vagal balance. The dominance in sympathetic activity was maintained for a long time in comparison to the control records and probably prevented both SWS and REMS onset, which amount dramatically reduced, especially REMS. Almost every exposure of  $+10^{\circ}\text{C}$  shifted sympathetic\vagal balance towards the dominance in sympathetic activity, but was quickly replaced by increasing the parasympathetic activity and by the sleep deepening. The SWS amount increased in comparison to the control one, the REMS percentage was not significantly changed.

Sleep onset latency after each cold stimulus (after exposure to  $-12^{\circ}\text{C}$  especially), likely determined by the interaction the habituation to cold, reducing sympathetic activity and causes a shift in the direction to parasympathetic activity growth, and increasing sleep pressure.

## ИЗМЕНЕНИЕ СИМПАТОВАГАЛЬНОГО БАЛАНСА ПОСЛЕ РИТМИЧЕСКИХ ХОЛОДОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ ВЛИЯЕТ НА НАСТУПЛЕНИЕ СНА У КРЫС

*Матвеевко М.М.<sup>2</sup>, Ярош Н.П.<sup>2</sup>, Луценко Д.Г.<sup>1</sup>,  
Шило А.В.<sup>1</sup>, Бабийчук Г.А.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Институт проблем криобиологии и криомедицины, НАН Украины,*

<sup>2</sup>*Харьковский Национальный университет им. В.Н. Каразина,*

*Харьков, Украина,*

*e-mail: [mariia.matveenko@rambler.ru](mailto:mariia.matveenko@rambler.ru), [oleksandr.v.shylo@gmail.com](mailto:oleksandr.v.shylo@gmail.com)*

Тонус периферических сосудов определяется, в том числе, и активностью симпатической нервной системы. Снижение симпатической вазоконстрикции в прекапиллярах приводит к увеличению температуры поверхности кожи, что считается даже более важным предшественником наступления сна, чем изменение температуры тела. Воздействие низкой температуры наоборот приводит к увеличению симпатической активности, что может увеличивать латентность наступления сна.

Животных подвергали ритмическим холодовым воздействиям в течение 2-х дней 2-мя сериями из 9-ти охлаждений по 15 мин при температуре  $-12^{\circ}\text{C}$  или  $+10^{\circ}\text{C}$  с содержанием по 45 мин при температуре  $23^{\circ}\text{C}$ . Одновременно с длительной регистрацией биоэлектрической активности мозга и сердца проводили видеорегистрацию двигательной активности животных после каждого холодового воздействия. Анализ изменений цикла бодрствование-сон осуществляли по общепринятым критериям. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма после каждого холодового воздействия проводили по следующим друг за другом 3 мин интервалам времени с последующим расчетом мощностей спектров в высоком (HF – (1 – 3 Гц) и низком (LF – (0.4 – 1 Гц) диапазонах частот для определения индекса симпатовагального баланса (LF/HF).

Каждое холодовое воздействие  $-12^{\circ}\text{C}$  приводило к увеличению индекса симпатовагального баланса, при этом доминирование симпатической активности сохранялось длительное время и, вероятно, препятствовало наступлению как МВС, так и ПС, представленность которых, особенно ПС, резко снижалась. Практически каждое воздействия  $+10^{\circ}\text{C}$  приводило к смещению симпатовагального баланса в сторону доминирования симпатической активности, которое однако быстро сменялось (после прекращения действия холода) повышением активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы и углублением сна. При этом количество МВС возрастало по сравнению с контролем, количество ПС достоверно не изменялось.

Латентность наступления сна после каждого холодового стимула (особенно после воздействия  $-12^{\circ}\text{C}$ ), вероятно, определяется взаимодействием процесса габитуации к холодовому стимулу, снижающим симпатическую активацию и вызывающим сдвиг в сторону увеличения парасимпатической активности, и, возрастающим давлением сна.



# **PARTICIPATION OF AGRP IN REGULATION OF DOPAMINE AND SEROTONIN BIOSYNTHESIS IN SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE IN MAMMALS**

*Mikhrina A.L.*

*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS,  
e-mail: [mikhrina\\_nastya@mail.ru](mailto:mikhrina_nastya@mail.ru)*

At Vistar males in dorsal striatum after 6 h of sleep deprivation (SD) the reduction of dopamine (from control  $0.66 \pm 0.04$  to  $0.41 \pm 0.03$  ng/mg tissue level,  $p < 0.05$ ) and serotonin (from control  $0.33 \pm 0.02$  to  $0.20 \pm 0.01$  ng/mg tissue level,  $p < 0.05$ ) and their increase after 2 h a post-deprivative sleep (dopamine to  $0.46 \pm 0.06$  and serotonin to  $0.35 \pm 0.03$  ng/mg tissue,  $p < 0.05$ ) vs. DS levels were indicated. In our previous research the morphofunctional interrelations of agouti-related protein (AGRP) which express in neurons of arcuate nucleus of hypothalamus with dopaminergic neurons of a midbrain and suppressive effect of AGRP on activity of a tyrosine hydroxylase – a key enzyme of catecholamines synthesis are shown. It was indicated that the functional action of AGRP on dopaminergic neurons is connected not only with blockade the melanocortin receptors, but also by other mechanisms. By double immunohistochemistry and confocal microscopy it is shown that the tryptophan hydroxylase 2 (enzyme of serotonin synthesis in the brain) is expressed in of substantia nigra and ventral tegmental area neurons and are co-localised with tyrosine hydroxylase. In the serotonergic neurons the expression of the melanocortin receptors-3 is also shown.

Thus, the unidirectional changes of dopamine and serotonin levels in the striatonigral projections in a wakefulness-sleep cycle can be explained by participation of the same neurotransmitter and neuromodulator systems in regulation of biosynthesis of these monoamines.

**Research was supported by RFBR grant №14-04-31565\_mol-a**

## УЧАСТИЕ AGRP В РЕГУЛЯЦИИ БИОСИНТЕЗА ДОФАМИНА И СЕРОТОНИНА В ЦИКЛЕ БОДРСТВОВАНИЕ-СОН У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

*Михрина А.Л.*

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

*e-mail: [mihrina\\_nastya@mail.ru](mailto:mihrina_nastya@mail.ru)*

У самцов Вистар в дорзальном стриатуме после 6 ч депривации сна (ДС) выявлено уменьшение содержания дофамина (от контрольного  $0.66 \pm 0.04$  до  $0.41 \pm 0.03$  нг/мг ткани уровня,  $p < 0.05$ ) и серотонина (от контрольного  $0.33 \pm 0.02$  до  $0.20 \pm 0.01$  нг/мг ткани уровня,  $p < 0.05$ ) и их увеличение после 2 ч постдепривационного сна (дофамина до  $0.46 \pm 0.06$  и серотонина до  $0.35 \pm 0.03$  нг/мг ткани,  $p < 0.05$ ) по сравнению с уровнем ДС. Ранее нами было показано морфофункциональные взаимосвязи агутиподобного белка (AGRP – agouti-related protein), который экспрессируется в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса, с дофаминергическими нейронами среднего мозга и его тормозный эффект на активность тирозингидроксилазы – ключевого фермента синтеза катехоламинов. Показано, что функциональное действие AGRP на дофаминергические нейроны связано не только с блокадой меланокортиновых рецепторов, но опосредовано и другими механизмами. С помощью двойного иммуномечения и конфокальной микроскопии показано, что триптофангидроксилаза 2 (фермент синтеза серотонина в мозге) выявляется в нейронах черной субстанции и вентральной тегментарной области, в которых также выявляется и тирозингидроксилаза. В серотонинергических нейронах также показана экспрессия меланокортиновых рецепторов 3-го типа.

Таким образом, однонаправленные изменения дофамина и серотонина в стриатонигральных проекциях в цикле бодрствование-сон можно объяснить участием одних и тех же нейротрансмиттерных и нейромодуляторных систем в регуляции биосинтеза этих моноаминов.

**Исследование проведено при поддержке гранта РФФИ № 14-04-31565\_мол-а**

## GLIAL-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR AND SLEEP IN MICE EXPERIMENTAL MODEL OF PARKINSONISM

*Moiseenko L.S.<sup>3</sup>, Bazhenova N.S.<sup>3</sup>, Manolov A.I.<sup>2</sup>, Dolgikh V.V.<sup>2</sup>,  
Ukrainitseva Yu.V.<sup>2</sup>, Dorokhov V.B.<sup>2</sup>, Revishchin A.V.<sup>4</sup>,  
Pavlova G.V.<sup>4</sup>, Kovalzon V.M.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Severtsov Institute Ecology/Evolution,  
Russian Academy Sciences, Moscow, Russia*

*<sup>2</sup>Institute Higher Nervous Activity/Neurophysiology,  
Russian Academy of Sciences, Moscow*

*<sup>3</sup>Department Higher Nervous Activity, Biological Faculty,  
Lomonosov Moscow State University*

*<sup>4</sup>IBG, Russian Academy of Sciences, Moscow*

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

Mice C57BL/6 at age of 2.5-3 months with preliminary implanted (under general avertin anesthesia) electrodes for cortical and hippocampal EEG were injected through bilateral intracerebral cannulas with HEK293 cells transgene for glial-derived neurotrophic factor (Gdnf) in amount of 100-200 thousand cells in 1 microliter of Henks solution to striatum (caudatum/putamen). Cells were transfected using plasmid construction containing modified gene of Gdnf, gene of resistance to gentamicin and gene of green fluorescent protein (gfp) for control of administration. Control animals received gfp-transgenic HEK293 cells. Three days later mice were subcutaneously injected with 40 mg/kg of neurotoxin MPTP selectively destroying dopaminergic system. EEG and video continuous 24-hr recordings were performed just before, 7 and 14 days after toxin administration. Then animals were tested behaviorally in RotaRod apparatus, killed and brains were studied immunohistochemically for tyrosine hydroxylase immunopositive neurons (THIN). Control animals demonstrated, (a) significant increase in activity and wakefulness and decrease in slow wave and paradoxical sleep by 14th day since toxin administration during dark period of nycthemeron; (b) sharp decrease in RotaRod time exposure; (c) decrease in amount of THIN in substantia nigra/pars compacta by 70%. Administration of GDNF resulted in smoothing of changes of activity and waking-sleep cycle by the 14th day, increasing in exposition on RotaRod and lesser decreasing in amount of THIN (by 35%). The conclusion is, transplantation of HEK293 cells containing transgene protein GDNF into striatum of experimentally neurodegenerative mice induces a protector-like effect.

Supported by RFFI (№13-04-00327a) and RSF (№ 14-15-00942).

## ГЛИАЛЬНЫЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР И СОН У МЫШЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПАРКИНСОНИЗМА

*Моисеенко Л.С.<sup>1</sup>, Баженова Н.С.<sup>1</sup>, Манолов А.И.<sup>2</sup>, Долгих В.В.<sup>2</sup>,  
Украинцева Ю.В.<sup>2</sup>, Дорохов В.Б.<sup>2</sup>, Ревущин А.В.<sup>3</sup>,  
Павлова Г.В.<sup>3</sup>, Ковальзон В.М.<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup>Каф. ВНД биологического факультета МГУ;  
<sup>2</sup>ИВНДиНФ РАН; <sup>3</sup>ИБГ РАН; <sup>4</sup>ИПЭЭРАН; Москва  
e-mail: [kovalzon@sevin.ru](mailto:kovalzon@sevin.ru)*

Полипептид «глиальный нейротрофический фактор» (GDNF) был выделен в 1993 году из дофаминергических нейронов крысы и является эффективным фактором защиты и поддержания активности различных клеточных популяций в центральной и периферической нервной системе, включая сами дофаминергические нейроны. Целью настоящей работы была проверка гипотезы о возможном протекторном эффекте GDNF-продуцирующих трансгенных клеток, введенных непосредственно в стриатум, на мышинной модели паркинсонизма. Мышам линии C57Bl/6 в возрасте 2.5-3 мес. с предварительно вживленными электродами для ЭЭГ неокортекса вводили билатерально в стриатум (область хвостатого ядра/скорлупы) через внутримозговые канюли трансгенные эмбриональные стволовые клетки линии НЕК293, продуцирующие GDNF, в дозе 100-200 тыс. клеток в 1 мкл р-ра Хенкса. Клетки были трансфицированы с помощью плазмидной конструкции, включающей модифицированный ген GDNF, ген устойчивости к гентамицину и ген зеленого флуоресцентного белка (GFP), как маркера введения. Контрольным животным вводили те же клетки НЕК293, содержащие только трансгенный GFP-маркер. Через 3 дня животным вводили подкожно 40 мг/кг нейротоксина МФТП, избирательно разрушающего дофаминергическую систему. 24-часовую непрерывную видеополисомнографию (регистрацию ЭЭГ, поведения и двигательной активности) проводили непосредственно перед, 7 и 14 суток спустя введения токсина. На 14-е сутки после завершения записи животных тестировали на вращающемся стрежне (Ротарод) и забивали для последующего иммуногистохимического анализа головного мозга на тирозин-гидроксилазу (ТН) содержащие нейроны. Предварительно нами было показано, что в результате введения нейротоксина у животных развивается повышенная двигательная активность, происходит увеличение суммарного времени бодрствования и снижение – медленного и быстрого сна в темное время суток (активный период), а также снижение времени пребывания на Ротароде и количества ТН-позитивных нейронов в компактной части черной субстанции (на 70%). Обнаружено, что предварительное введение GDNF-продуцирующих стволовых клеток в стриатум (область проекции дофаминергических нейронов) сглаживает эти эффекты к 14 суткам. Сделан вывод, что трансплантация клеток НЕК293, содержащих трансгенный белок GDNF, в стриатум мышей с экспериментальной нейродегенерацией, оказывает протекторный эффект на цикл бодрствование-сон, двигательные и гистохимические показатели.

**Поддержано грантами РФФИ №13-04-00327а и РНФ № 14-15-00942**

## PROGNOSTIC ROLE OF SLEEP APNEA IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

*Nepran V., Korostovtseva L., Kravchenko S., Sazonova Yu., Malikov K., Kozlenok A., Sviryayev Yu., Konradi A., Shlyakhto E. Federal North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia*

**Background.** Population and clinical studies have shown the connection between sleep disordered breathing (SDB) and chronic heart failure (HF), but the role of SDB for prognosis in patients with HF has not been established. The purpose of our study was to assess the prognostic role of sleep apnea syndrome in patients with systolic HF. **Design and methods.** Altogether 66 people (57 men, 9 women, aged 27-77 years old) with systolic HF III-IV functional class (causes: different cardiomyopathies in 15, and coronary artery disease in 51 subjects). All patients underwent physical examination, evaluation of laboratory parameters, including N-terminal natriuretic propeptide (NT-proBNP), echocardiography, and polysomnography (Embla N7000, Natus, USA). Every six months, the patients were surveyed by phone, and once a year they were examined in a specialized cardiology hospital. Estimated composite end point included death due to cardiovascular disease, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, and heart transplantation. Survival analysis was performed by Kaplan-Meier curves. **Results.** Based on polysomnography SDB was detected in 58 (87.9%) patients (50 men). SDB was not found in 8 (12.1%) patients (6 men). The average follow-up was 533 (473; 594) days. We registered 10 (17.2%) events in the group with SDB (7 patients died from cardiovascular causes, 7 patients underwent heart transplantation, and nonfatal stroke occurred in 1 subject), and one nonfatal myocardial infarction (12.5%) in non-SDB group ( $\chi^2=0.114$ ;  $p=0.74$ ). Survival analysis showed that endpoint occurrence was higher and the median duration of survival [751.53 (643.4, 859.6) days] was lower in SDB group, compared to patients without SDB [919.2 (721; 11175) days], but the difference was not significant (Log Rank=1.033;  $p=0.31$ ). **Conclusions.** HF patients with sleep apnea and without SDB have comparable survival rates assessed by the composite endpoint that might be due to the short follow-up period and small sample size.

**Acknowledgements.** SICA-HF is a collaborative project funded by the European Commission under the Seventh Framework Programme (FP7/2007–2013) under grant agreement number 241558 (SICA-HF) and the Russian Ministry of Science and Education within the FTP “R&D in priority fields of the S&T complex of Russia 2007–2012” under state contract number 02.527.11.0007.

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СИНДРОМА АПНОЭ ВО СНЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Непран В.И., Коростовцева Л.С., Кравченко С.О., Сазонова Ю.В., Маликов К.Д., Козленок А.В., Свиричев Ю.В., Конради А.О., Шляхто Е.В. ФГБУ «Северо–Западный Федеральный медицинский исследовательский центр», Санкт-Петербург, Россия*

**Актуальность.** Популяционные и клинические исследования свидетельствуют о связи нарушений дыхания во время сна (НДС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), но роль НДС для прогноза больных ХСН до конца не установлена. **Цель исследования-** изучить прогностическое значение синдрома апноэ во сне у больных ХСН. **Материалы и методы.** Обследовано 66 человек (57 мужчин, 9 женщин), в возрасте от 27 до 77 лет с систолической ХСН III–IV функционального класса (у 15 вследствие кардиомиопатии различного генеза, у 51 на фоне ишемической болезни сердца). Всем пациентам выполнено: общеклиническое и лабораторное исследование, эхокардиография, полисомнографическое исследование (Embla N7000, Natus, США). Каждые полгода проводился опрос по телефону, один раз в год пациенты были обследованы в плановом порядке в условиях специализированного кардиологического стационара. Оценивалась композитная конечная точка, включавшая такие события, как смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения, трансплантация сердца. Анализ выживаемости проводился путем построения кривых Каплана–Мейра. **Результаты.** По результатам полисомнографического исследования НДС выявлены у 58 (87.9%) больных (50 мужчин и 8 женщин). У 8 (12.1%) пациентов (6 мужчин и 2 женщин) НДС не выявлены. Средняя продолжительность наблюдения составила 533 (473;594) дня. За период наблюдения зарегистрировано 10 (17.2%) событий в группе с НДС (летальный исход - у 7 пациентов, трансплантация сердца – у 7, нефатальное ОНМК -у1), и нефатальный инфаркт миокарда – у 1 (12.5%) пациента без НДС ( $\chi^2=0.114$ ,  $p=0.74$ ). По результатам анализа выживаемости в группе лиц с НДС частота достижения композитной точки была выше, а медиана продолжительности выживаемости ниже – 751.53 (643.4; 859.6) дней, по сравнению с больными без НДС - 919.2 (721;1117.5) дней, однако значимые различия не достигнуты (LogRank = 1.033;  $p=0.31$ ). **Выводы.** При проспективном наблюдении у больных ХСН продолжительность выживаемости сопоставима в группах лиц с нарушениями дыхания во время сна и без них, что может быть обусловлено малым сроком наблюдения и небольшим объемом выборки.

**Работа выполнена** ФЦНТП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007-2012 годы» (Государственный контракт № 02.527.11.0007 от 30 апреля 2009 года), в рамках деятельности научного консорциума SICA-HF (EC 7th Framework Programme (FP7/2007 – 2013), grant agreement No 241558)

## MULTIFUNCTIONAL PROPERTIES OF CART-PEPTIDE IN SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE

*Paskarenko N.M.*

*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology  
and Biochemistry RAS, St Petersburg, Russia  
e-mail: [stepka\\_89@mail.ru](mailto:stepka_89@mail.ru)*

CART-peptide (cocaine and amphetamine regulated transcript /peptide) expressing by different brain neurons. CART is involved in the regulation of feeding behavior, stress response, locomotion activity. CART-immunoreactive structures was identified in striatonigral projections then CARTergic processes are located around midbrain dopaminergic neurons. In earlier experiments with 6 h sleep deprivation (SD) the unidirectional changes of optical density of CART-peptide and tyrosine hydroxylase (the rate-limiting enzyme of dopamine synthesis) were identified: the decrease after DS and the increase at the 2 h of postdeprivative sleep. In experiments in vitro CART-activating effect on dopaminergic neurons was shown, which confirms the role of this peptide as a modulator of the functional activity of dopaminergic brain neurons.

Analysis of the literature data and the results of our own studies show 1) during prenatal brain development CART-peptide carries morphogenetic role; 2) an increase of CART-peptide level was observed at sleep period or increase of sleep time (predominantly at slow-wave sleep) at pathologies; 3) during recovery period at acute diseases (focal brain ischemia) the increase of CART-peptide was observed. If a sleep is are covey period it is obvious that during sleep, especially at pathologies, the mechanisms of brain repair and restore will be activated.

**Research was supported by RFBR grant № 15-04-06231**

## ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА CART-ПЕПТИДА В ЦИКЛЕ БОДРСТВОВАНИЕ-СОН

*Паскаренко Н.М.*

*Институт эволюционной физиологии  
и биохимии им.И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург  
e-mail: [stepka\\_89@mail.ru](mailto:stepka_89@mail.ru)*

CART-пептид (cocaine and amphetamine regulated transcript/peptide) в мозге экспрессируется различными нейронами. Показано его участие в регуляции пищевого поведения, стрессорного ответа, двигательной активности. CART-иммунореактивные структуры выявлены в стриатонигральных проекциях, показано, что CART-нервные отростки окружают дофаминергические нейроны среднего мозга. Ранее в экспериментах с 6 ч депривацией сна (ДС) были выявлены однонаправленные изменения оптической плотности CART-пептида и тирозингидроксилазы (скорость-лимитирующего фермента синтеза дофамина): уменьшение после ДС и увеличение на фоне 2 ч постдепривационного сна. В экспериментах *in vitro* показан активирующий эффект CART-пептида на дофаминергические нейроны, что подтверждает роль этого пептида как модулятора функциональной активности дофаминергических нейронов мозга.

Анализ данных литературы и результатов наших собственных исследований демонстрируют 1) в ходе пренатального развития мозга CART-пептид выполняет морфогенетическую роль; 2) увеличение уровня CART-пептида наблюдается на фоне сна или увеличения его продолжительности (преимущественно медленноволнового сна) при патологиях; 3) на фоне восстановительного периода при острой патологии (ишемия) наблюдается увеличение уровня CART-пептида. Если рассматривать сон как период, необходимый для восстановления, то очевидно, что во время сна, особенно при патологиях, будут активизироваться механизмы, направленные на репарацию и восстановление мозга.

**Исследование проведено при поддержке гранта РФФИ № 15-04-06231**



# ANALYSIS OF PARTICIPATION OF MOLECULAR CHAPERONES IN REGULATION OF SLEEP HOMEOSTASIS AND ANXIETY-LIKE BEHAVIOR USING MICRORNA TECHNOLOGY *IN VIVO*

*Pastukhov Yu.F.<sup>1</sup>, Chernyshev M.V.<sup>1</sup>, Simonova V.V.<sup>1</sup>,  
Guzeev M.A.<sup>1</sup>, Meshalkina D.A.<sup>2</sup>, Ekimova I.V.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, Saint Petersburg, Russia;*

<sup>2</sup>*Institute of Cytology RAS, Saint Petersburg, Russia  
e-mail: [pastukh36@mail.ru](mailto:pastukh36@mail.ru)*

Long-term disturbances of sleep in humans are frequently associated with a high level of anxiety and development of various neurological diseases. Some authors consider the preoptic area of the hypothalamus (POAH) as one of the integrative centers, in which modulating effects between sleep and anxiety may occur.

In the present investigation an assay based on transfecting neurons of the POAH with lentivector containing the gene of short hairpin RNA to co-chaperone Hdj1 (class HSP40) and to chaperone Hsp70 (class HSP70) was used to study molecular mechanisms modulating anxiety and NREM (non-rapid-eye-movement) and REM sleep in Wistar rats. Basic domains of anxiety-like behavior in the elevated plus maze (EPM) and open field (OF) tests as well as temporary indices of sleep/wake states were analyzed for 2-10 weeks after the transfection.

It was found that a marked decrease in the level of Hdj1 by 70-80% in the POAH and a compensatory increase in the level of chaperone Hsp70 capable to intensify inhibitory effects of the POAH on wakefulness “centers” occurred for a long period (2-10 weeks) after the transfection of POAH neurons with lentivector pLKO.1-shRNA- Hdj1. It was linked to an increase in amount of NREM and REM sleep and dramatic decrease in the level of anxiety compared to control group. The EPM test revealed a marked increase in the number of: entries into the open arms of the maze, open arm terminal visits and open arm sections; number and time of the floor inclinations. The transfection with lentivector pLKO.1-shRNA-Hsp70 induced a long-term (2-10 weeks) decrease in the level of Hsp70 by 60-68% and compensatory increase in the level of chaperone GRP78 (the same class as HSP70) that resulted in a time decrease in NREM and REM sleep and an increase in the level of anxiety. The EPM test revealed a marked decrease in the number of entries into the open and closed arms, the number of sections, the number and time of the floor inclinations. The anxiogenic effect was observed in the OF test as well.

We hypothesize that a close integration of chaperone molecular systems HSP70 and HSP40 and their compensatory relationship contributes to mechanisms of homeostasis maintenance of sleep and anxiety-like behavior during long-term deficit of chaperones in the brain characteristic for the processes of aging, development of neurodegenerative diseases and various disadaptations.

**Supported by RAS Presidium program №7 “Mechanisms of integration of molecular system in realization of physiological functions”**

# АНАЛИЗ УЧАСТИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ШАПЕРОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА СНА И ТРЕВОЖНО-ПОДОБНОГО ПОВЕДЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ МИКРОРНК *IN VIVO*

*Пастухов Ю.Ф.<sup>1</sup>, Чернышев М.В.<sup>1</sup>, Симонова В.В.<sup>1</sup>,  
Гузеев М.А.<sup>1</sup>, Мешалкина Д.А.<sup>2</sup>, Екимова И.В.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, Россия;*

*<sup>2</sup>ФГБУН «Институт цитологии» РАН, Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: [pastukh36@mail.ru](mailto:pastukh36@mail.ru)*

Длительные нарушения сна у человека часто ассоциируются с высоким уровнем, тревожности и развитием различных неврологических заболеваний. В качестве одного из интегративных центров, в котором могут осуществляться модулирующие влияния между сном и тревожностью, ряд авторов рассматривает преоптическую область гипоталамуса (ПОГ).

В настоящей работе для изучения молекулярных механизмов модуляции тревожности и медленного и быстрого сна мы использовали метод трансфекции нейронов ПОГ крыс Вистар лентивекторами с генами шпилечной РНК к кошаперону *Hdj1* (класс HSP40) и шаперону *Hsp70* (класс HSP70). В период 2-10 недель после трансфекции анализировали основные домены тревожно-подобного поведения в тестах приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) и открытого поля (ОП), а также временные показатели состояний сна и бодрствования.

Установлено, что в течение длительного периода (2-10 недель) после трансфекции нейронов ПОГ лентивектором *pLKO.1-shRNA-Hdj1* происходит снижение уровня *Hdj1* на 70-80% в ПОГ и компенсаторное повышение уровня шаперона *Hsp70*, который способен усиливать тормозные влияния ПОГ на «центры» бодрствования. Это сопряжено с увеличением количества медленного и парадоксального сна и драматическим снижением уровня тревожности по сравнению с контрольной группой. В тесте ПКЛ выявлено существенное увеличение: числа входов в открытые рукава лабиринта, проходов до конца рукавов и пересечений секций в них и числа и длительности свешиваний с них. Трансфекция лентивектором *pLKO.1-shRNA-Hsp70* вызывает длительное (2-10 недель) снижение уровня *Hsp70* на 60-68% и компенсаторное увеличение уровня шаперона *GRP78* (тот же класс HSP70), что приводит к уменьшению времени медленного и парадоксального сна и повышению уровня тревожности. В тесте ПКЛ выявлено значительное уменьшение: числа входов в закрытые и открытые рукава, числа пересеченных секций в них и числа и времени свешиваний с них. Анксиогенный эффект обнаружен и в тесте ОП.

Мы гипотезируем, что тесная интеграция молекулярных систем шаперонов HSP70 и HSP40 и их компенсаторные взаимоотношения вносят существенный вклад в механизмы поддержания гомеостаза сна и тревожно-подобного поведения при длительном дефиците шаперонов в мозге, характерном для процессов старения, развития нейродегенеративных заболеваний и различных дисадаптаций.

**Исследование поддержано Программой №7 «Механизмы интеграции молекулярных систем при реализации физиологических функций» Президиума РАН**

## **A CASE OF AN EARLY DIAGNOSED CONGENITAL CENTRAL HYPOVENTILATION SYNDROME**

*Petrova N.A., Yakunin S.A., Kiseleva N.S.,  
Podgurskaya T.V., Ilyina I.V.  
Federal North-West medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia*

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is a rare genetical syndrome, presenting with alveolar hypoventilation and failure of automatic control of breathing. There about 10 patients diagnosed with CCHS in Russia.

We observed a case of a newborn girl S. She was born at 32 weeks of gestation, 1800 grams. Respiratory dissteress syndrome was diagnosed, surfactant administered, Intermittent Mandatory Ventilation for 54 hours was performed. Subsequently respiratory acidosis persisted, becoming decompensated by 18<sup>th</sup> day of life. After several hours on noninvasive Bi-level ventilation (NIV), blood gases were normalized. Despite hypercapnia, she had bradypnea 28 breaths per minute. The clinical presentation, respiratory support features, medicine ineffectiveness, absence of ventilatory sensitivity to hypercapnia made us suspect CCHS. A blood sample was sent to Moscow Molecular Genetic Centre for common mutations in PHOX2Bgene. Neuromuscular, lung, cardiac or metabolic disease, or an identifiable brainstem lesion were ruled out. Expansion of polyalanine tract in PHOX2Bgene, n 20/25, was found in DNA examination. CCHS was diagnosed at 1.5 months of age. The girl was ventilated noninvasively. After 9 weeks of age NIV was briefly interrupted for enteral feeding. From 13 weeks of age she is being ventilated only during sleep.

The girl was discharged from hospital after 144 days by parental demand. Parents were trained in NIV management, monitoring, resuscitation.

Conclusion. The patient has quite a benign CCHS presentation, due to type of PHOX2Bmutation – 20/25. The initial presentation was aggravated by preterm birth. We followed diagnostic algorithm proposed by world experts. Early diagnosis of CCHS helped us ventilate the patient adequately and avoid excessive treatment.

## СЛУЧАЙ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ВРОЖДЕННОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГИПОВЕНТИЛЯЦИИ

*Петрова Н.А., Якунин С.А., Киселева Н.С.,  
Подгурская Т.В., Ильина И.В.  
ФГБУ «СЗФМИЦ», Санкт-Петербург, Россия*

Синдром врожденной центральной гиповентиляции (СВЦГВ) – редкое генетически обусловленное заболевание, характеризующийся альвеолярной гиповентиляцией и нарушением автономной регуляции дыхания. В России в настоящее время живет около 10 детей с диагностированным СВЦГВ.

Нами наблюдалась новорожденная девочка С., родившаяся на 32 неделе беременности с массой 1800 граммов. После рождения диагностирован синдром дыхательных расстройств, вводился препарат сурфактанта, в течение 54 часов проводилась искусственная вентиляция легких. В дальнейшем отмечался субкомпенсированный, а к 18 суткам декомпенсированный дыхательный ацидоз, в течение нескольких часов газовый состав крови нормализовался на фоне проведения двухуровневой неинвазивной вентиляции (НИВ). Отмечалось брадипноэ до 28 дыханий в минуту. Динамика течения основного заболевания, объем и виды респираторной терапии, отсутствие эффекта от лекарственной терапии, отсутствие физиологической реакции на гиперкапнию позволило предположить СВЦГВ. Образец крови на «сухом пятне» был отправлен в Центр молекулярной генетики в Москве для поиска частых мутаций в гене RHOX2B. В то же время проводился дифференциальный диагноз, были исключены патология сердечно-сосудистой, центральной нервной систем, легких и верхних дыхательных путей, нейромышечные заболевания, обменные нарушения. По результатам ДНК-диагностики выявлена экспансия полиаланинового тракта, локализованного в гене RHOX2B, п 20/25. Диагноз СВЦГВ установлен в возрасте 1.5 месяцев. В последующем проводилась непрерывная НИВ. С возраста 2 месяцев делались перерывы в вентиляции для энтерального кормления. По мере увеличения возраста девочка все дольше могла адекватно дышать самостоятельно во время бодрствования. С возраста 3 месяцев НИВ проводится только во время сна.

Девочка провела в стационаре 144 дня. Выписана по требованию родителей, которые были обучены технике проведения НИВ, интерпретации данных мониторинга, приемам оказания неотложной помощи.

**Заключение.** Пациентка имеет достаточно благоприятный вариант течения СВЦГВ, что связано с характером мутации гена RHOX2B – 20/25. Обусловленная непосредственно генетическим заболеванием клиническая картина, вероятно, в первые недели жизни усугубилась недоношенностью. Был соблюден рекомендуемый ведущими мировыми специалистами алгоритм диагностики и диагноз поставлен в ранние сроки, что позволило проводить адекватную вентиляцию и избежать избыточной терапии.

**CHANGES IN MUSCLE TONE AND SPECTRAL CHARACTERISTICS  
OF EEG DURING SLOW-WAVE AND PARADOXICAL SLEEP INDUCED  
BY INTRANASAL ADMINISTRATION OF HEAT SHOCK PROTEIN 70  
KDA**

*Plaksina D.V., Ekimova I.V.  
I.M.Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and  
Biochemistry Russian Academy of Sciences, St. Petersburg  
e-mail: [daf205@yandex.ru](mailto:daf205@yandex.ru)*

**Introduction:** The 70 kDa heat shock protein (Hsp70) is molecular chaperone involved in protein folding and refolding. Data indicating the involvement of Hsp70 in the brain mechanisms of GABA inhibitory signal transmission and control of physiological functions and sleep have been accumulated during the last decade. We have shown that an increase of Hsp70 level in the brain by intranasal administration or 3rd ventricle liquor microinjection causes an increase in the total time of slow-wave sleep (SWS) and reduction of total rapid eye movement (REM) sleep time in rats and pigeons. This research aims to assess the changes in muscle tone and spectral characteristics of the EEG during SWS and REM sleep induced by Hsp70 intranasal administration.

**Methods:** Intranasal administration of the recombinant Hsp70 was performed in mature male Wistar rats. Animals were placed in soundproof chamber at ambient temperature  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  and 12:12 photoperiod; food and water were available *ad libitum*. The control animals received the phosphate-buffered saline (pH 7.4). Continuous EEG, EMG, EOG recordings were performed during 24 h using telemetric DSI device (USA).

**Results and discussion:** Intranasal administration of Hsp70 increased the total SWS time in dark phase of day, achieved by activation of mechanisms for SWS episodes maintenance with lower muscle activity level. The investigation of EEG delta spectrum during Hsp70-induced SWS showed no change in its power that indicated the "natural" SWS conservation. A decrease in the total REM sleep time induced by Hsp70 was associated with a reduced number and duration of episodes. Muscle tone and EEG spectrum power in REM sleep episodes didn't differ from control values. Thus, intranasal administration of recombinant Hsp70 leads to an increase in the "natural" SWS, coupled with low muscle tone, and reduction of the REM sleep without changes in its EEG spectrum power and muscle tone.

# ИЗМЕНЕНИЕ МЫШЕЧНОГО ТОНУСА И СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭЭГ ВО ВРЕМЯ МЕДЛЕННОГО И БЫСТРОГО СНА ПРИ ИНТРАНАЗАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ БЕЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКА 70 КДА

*Плаксина Д.В., Екимова И.В.  
Институт эволюционной физиологии и  
биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: [daf205@yandex.ru](mailto:daf205@yandex.ru)*

**Введение:** Белок теплового шока 70 кДа (Hsp70) - молекулярный шаперон, участвующий в процессах фолдинга и рефолдинга белков. В последнее десятилетие накапливаются данные о вовлечении Hsp70 в механизмы передачи тормозного ГАМК-сигнала в головном мозге и контроля физиологических функций и сна. В нашей лаборатории показано, что повышение содержания Hsp70 в мозге (путем интраназального введения или микроинъекций в ликвор 3-го желудочка мозга) вызывает увеличение общего времени медленного сна (МС) и снижение общего времени быстрого сна (БС) у крыс и голубей. Цель настоящего исследования – изучить изменение мышечного тонуса и спектральных характеристик ЭЭГ во время МС и БС при интраназальном введении Hsp70.

**Методы:** Исследования выполнены на крысах-самцах линии Wistar массой 220 - 250 г в условиях свободного поведения при температуре окружающей среды  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  и фотопериоде 12:12 при свободном доступе к воде и пище. Рекомбинантный Hsp70 человека вводился интраназально в дозе 5.0 мкг в каждую ноздрю. Контрольная группа животных получала растворитель Hsp70(фосфатный буфер, pH 7.4).С помощью телеметрической установки DSI (США) проводилась непрерывная регистрация ЭЭГ, ЭМГ, ЭОГ и температуры тела в течение 24 ч.

**Результаты и обсуждение:** Показано, что интраназальное введение Hsp70 вызывает увеличение общего времени МС в течение темной (активной) фазы суток; это увеличение реализуется путем активации механизмов поддержания более длительных эпизодов МС с более низким, чем в контроле уровнем сократительной активности мышц. Исследование мощности спектра ЭЭГ в дельта диапазоне во время Hsp70-индуцированного МС не выявило изменений в его мощности, что указывает на сохранение «естественного» Мс. Показано, что уменьшение общего времени БС при интраназальном введении Hsp70 связано с уменьшением как числа эпизодов БС, так и их длительности; тонус мышц в эпизодах БС и мощность спектра ЭЭГ не отличались от контрольных значений. Таким образом, интраназальное введение рекомбинантного Hsp70 приводит к увеличению «естественного» МС, сопряженного с низким тонусом мышц, и уменьшению БС, без характерных для него изменений в мощности спектра ЭЭГ и тонусе мышц.

## SLEEP QUALITY AND PSYCHOLOGICAL STATE OF STUDENTS WITH DIFFERENT CHRONOTYPE

*Pushkarev A.E.<sup>1</sup>, Safonova V.R.<sup>1</sup>, Shagina E.A.<sup>1</sup>, Bochkarev M.V.<sup>2</sup>*  
*<sup>1</sup>Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk,*  
*<sup>2</sup>Federal Almazov Medical Research Centre, St.Petersburg,*  
*e-mail: [somnology@almazovcentre.ru](mailto:somnology@almazovcentre.ru), [vikasafonowa@mail.ru](mailto:vikasafonowa@mail.ru)*

The aim of the study was to evaluate quality of sleep and psychological state of students with different chronotype.

**Methods.** The study was done in 2013. Participants were students of the 3<sup>rd</sup> grade Medical Faculty (17 men and 39 women). Sleep quality was determined by Subjective sleep characteristics scale, sleepiness by Epworth sleepiness scale, chronotype by Horne-Ostberg test, level of anxiety and depression by Hospital Anxiety and Depression Scale. Distribution of data was normal so results are presented as M (average value), SD (standard deviation), SEM (standard error of the mean). Critical level of significance ( $p$ ) was equal to 0.05. To test the statistical hypotheses used nonparametric methods we used Spearman correlation ( $r$ ) and Mann-Whitney test.

**Results.** Results showed that *arrhythmic* chronotype in 7 men (41.2%) and 25 women (64.1%), *moderate* and *definitely evening*- in 9 men (52.9%) and 14 women (35.9%). 1 man (5.9%) was *moderate morning* chronotype. Sleep quality in all groups was at borderline state with pathological daytime sleepiness. The sleep quality in arrhythmic chronotype group was  $20.43 \pm 2.30 / 0.87$  points ( $M \pm SD / SEM$ ) in men and  $20.76 \pm 3.36 / 0.67$  in women, and  $20.22 \pm 3.90 / 1.30$  and  $19.93 \pm 3.41 / 0.91$  in evening chronotype group. Results of sleep quality test showed an increased need for sleep. Results of the correlation analysis between characteristics of sleep quality and psychological state showed significant inverse correlation in men from the evening chronotype group between sleep quality and level of anxiety ( $r = -0.812$ ;  $p = 0.004$ ) and depression ( $r = -0.842$ ;  $p = 0.002$ ); sleep quality was also positively correlated with scores of chronotype ( $r = 0.623$ ;  $p = 0.037$ ). Significant negative correlation in young men with arrhythmic chronotype was among quality of sleep and scores of chronotype ( $r = -0.902$ ;  $p = 0.003$ ). Significant negative correlation in women was in the evening chronotype group for sleep quality and level of anxiety ( $r = -0.635$ ;  $p = 0.007$ ) and depression ( $r = -0.524$ ;  $p = 0.027$ ).

**Conclusion.** Participants with evening and irregular chronotype have borderline pathological state of sleep quality and excessive daytime sleepiness. Individuals with evening chronotype have lower sleep quality associated with higher level of anxiety/depression.

## КАЧЕСТВО СНА И ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМИ ХРОНОТИПАМИ

*Пушкарев А.Э.<sup>1</sup>, Сафонова В.Р.<sup>1</sup>, Шагина Е.А.<sup>1</sup>, Бочкарев М.В.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Ханты-Мансийская государственная медицинская академия,*

*<sup>2</sup>ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова»*

*e-mail: [somnology@almazovcentre.ru](mailto:somnology@almazovcentre.ru), [vikasafonowa@mail.ru](mailto:vikasafonowa@mail.ru)*

Целью исследования было изучение качества сна и психологического состояния студентов – представителей разных хронотипов. Исследование проходило в 2013 году с участием студентов 3 курса лечебного факультета ХМГМА (17 юношей и 39 девушек). Качество сна определяли по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна и шкале сонливости (Epworth), хронотип – по тесту Хорна-Остберга, уровень тревоги-депрессии – по опроснику «Госпитальная шкала тревоги-депрессии». Данные подчинялись нормальному распределению, результаты представлены в виде M (среднее значение), SD (стандартное отклонение), SEM (стандартная ошибка среднего). Критический уровень значимости (p) принимался равным 0.05. Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы – корреляция по Спирмену (r), тест Манна-Уитни.

Среди обследованных *аритмичный* хронотип был у 7 юношей (41.2%) и 25 девушек (64.1%), *умеренно и определенно вечерний* – у 9 юношей (52.9%) и 14 девушек (35.9%). У 1 юноши (5.9%) выявили *умеренно утренний* хронотип.

Средние показатели качества сна во всех группах соответствовали пограничным состояниям, была выражена дневная сонливость. Так, у представителей аритмичного хронотипа показатели качества сна составили 20.43±2.30/0.87 баллов (M±SD/SEM) у юношей и 20.76±3.36/0.67 у девушек, у лиц с вечерним хронотипом – соответственно 20.22±3.90/1.30 и 19.93±3.41/0.91. Для юношей с аритмичным хронотипом определили повышенную потребность во сне.

Были изучены корреляционные взаимоотношения между характеристиками сна и психологическим состоянием. Для юношей – представителей вечернего хронотипа обнаружены значимые обратные корреляционные связи между качеством сна и уровнем тревоги (r=-0.812; p=0.004) и депрессии (r=-0.842; p=0.002); качество сна также положительно коррелировало с балльной оценкой хронотипа (r=0.623; p=0.037). У юношей с аритмичным хронотипом значимой была отрицательная корреляция качества сна с балльной оценкой хронотипа (r=-0.902; p=0.003). У девушек значимые корреляции выявили для представительниц вечернего хронотипа: качество сна находилось в обратной взаимосвязи с уровнем тревоги (r=-0.635; p=0.007) и депрессии (r=-0.524; p=0.027).

**Заключение.** У представителей вечернего и аритмичного хронотипов обоего пола обнаружили пограничные состояния качества сна, выраженную дневную сонливость. У лиц с вечерним хронотипом снижение качества сна сочеталось с увеличением уровня тревоги/депрессии.



## INSOMNIA, DEPRESSION AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PSORIASIS LIVING IN THE MIDDLE OB RIVER

*Ragozin R.O.*

*BU "Khanty-Mansiysk clinical dermatovenerologic dispensary,*

*Khanty-Mansiysk, Russia*

*e-mail: roks.86@bk.ru*

Middle Ob river is defined as the natural extreme zone, placing increased demands on adaptive capacity of the body and cause a significant change in the work of all its systems. Objective: to study manifestations of insomnia in patients with psoriasis, given the pronounced geographical differentiation of this disease with the lowest incidence of this disease on the equator and the increased frequency of occurrence of the poles. To assess the level of depression was used "Hospital Anxiety and Depression Scale." Insomnia severity was measured using a questionnaire scoring sleep. Quality of life assessment was carried out by self-assessment, using the SF-36 questionnaire.

When analyzing the results of sleep disorders in patients with psoriasis, living in the northern region, it may be noted that the majority of the total number of points that characterize the function of sleep is at the limit of normal and borderline sleep disorders. Evaluation of subjective sleep characteristics show that all forms of sleep disorders also have values from 2 to 3.8 points, while scope of the scale from 1 (very poor) to 5 (very good).

The observed correlation between the severity of insomnia, depression level ( $r = 0.622$ ) and the factors limiting the quality of life, such as role limitations in physical functioning ( $r = 0.458$ ), emotional response ( $0.701$ ) and the degree of restriction of social activity ( $0.614$ ).

## **ИНСОМНИЯ, ДЕПРЕССИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СРЕДНЕМ ПРИОБЬЕ**

*Рагозин Р.О.*

*БУ «Ханты-Мансийский клинический  
кожно-венерологический диспансер»,*

*Ханты-Мансийск  
e-mail: [roks.86@bk.ru](mailto:roks.86@bk.ru)*

Среднее Приобье определяют как природную экстремальную зону, предъявляющую повышенные требования к приспособительным возможностям организма и вызывающую существенные изменения в работе всех его систем. Цель исследования: изучить проявления инсомнии у больных псориазом, учитывая выраженную географическую дифференциацию данной патологии с самой низкой частотой заболеваемости этой болезнью на экваторе и повышенной частотой встречаемости к полюсам. Для оценки уровня депрессии использовалась «Госпитальная шкала тревоги и депрессии». Выраженность инсомнии измерялась при помощи анкеты балльной оценки сна. Оценка качества жизни производилась путем самооценки, с помощью опросника SF-36.

При анализе результатов нарушения сна у больных псориазом, проживающих в северном регионе, можно отметить, что большая часть общего количества баллов, характеризующих функцию сна, находится на границе нормы и пограничных нарушений сна. Оценка субъективных характеристик сна показывают, что все формы нарушения сна так же имеют значения от 2 до 3.8 балла, при размахе шкалы от 1 (очень плохо) до 5 (очень хорошо).

Наблюдаются корреляции между выраженностью инсомнии, уровнем депрессии ( $r=0.622$ ) и факторами лимитирующими качество жизни, такими как ролевые ограничения физического функционирования ( $r=0.458$ ), эмоционального реагирования (0.701) и степени ограничения социальной активности (0.614).

## METABOLIC ABNORMALITIES IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

*Rosca Loredana Elena<sup>1</sup>, Todea Doina Adina<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Clinical Hospital Of Pneumology Leon Daniello Cluj Napoca Romania*

*<sup>2</sup> University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu Cluj Napoca, Romania*

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

Abstract: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is considered to be one of the most prevalent sleep-related breathing disorders, with an enormous effect on public health. The prevalence of OSAS and metabolic syndrome (MS) is increasing worldwide, being partly linked to the epidemic of obesity. The aim of the study was to establish the presence and severity (number of components) of MS in patients with OSAS. Material and methods: We conducted a cross-sectional study and we investigated 146 patients admitted between to “Leon Daniello” Pneumophthisiology Hospital for nocturnal sleep study investigations. All the components of metabolic syndrome were assessed in these patients. RESULTS: The prevalence of metabolic syndrome was 75.3%. There were significant differences regarding the oxygen desaturation index (ODI)  $p= 0.006$ , lowest oxygen saturation (lowest SaO<sub>2</sub>)  $p= 0.016$ , between patients with and without MS. There were statistically significant differences in neck circumference  $p<0.0001$ , waist circumference  $p<0.0001$ , body mass index (BMI)  $p=0.002$ , fasting blood glucose  $p<0.0001$ , HDL cholesterol  $p<0.0001$ , triglycerides  $p<0.0001$ , the oxygen desaturation index  $p=0.045$ , Epworth Sleepiness Scale (ESS) score  $p=0.046$ , between patients with 1, 2, 3, 4 or 5 components of MS. Conclusion: The prevalence of MS is very high in patients with OSAS from Cluj-Napoca, Romania. OSAS is more severe in patients with MS and the severity of OSAS increases with the increase in the number of metabolic syndrome components.

# THE ROLE OF AGRP AS A MODULATOR OF DOPAMINERGIC MIDBRAIN NEURONS FUNCTIONAL ACTIVITY IN SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE (EXPERIMENTS *IN VIVO*)

*Savelieva L.O.*

*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS,  
St Petersburg, Russia  
e-mail: [bab-luc@mail.ru](mailto:bab-luc@mail.ru)*

Dopaminergic brain neurons are involved in regulation of various functions. In the striatonigral projections they play a key role in regulation of locomotion activity which changes in wakefulness-sleep cycle. Most of the neurodegenerative processes affect these neurons of the brain. Investigation of mechanisms of regulation of functional activity of dopaminergic midbrain neurons is an actual problem of physiology and medicine. It is known that aguti-related protein (AGRP) is expressed only by arcuate nucleus neurons of hypothalamus and their projections are revealed in various brain areas (suprachiasmatic nucleus, preoptic hypothalamic area, the midbrain). In earlier experiments with sleep deprivation, the increase in AGRP immunoreactivity and the reduction in tyrosine hydroxylase (TH, the key enzyme of dopamine synthesis) immunoreactivity in *substantia nigra* as well as the reduction of dopamine level in dorsal striatum were indicated. In experiments *in vitro* the suppressive effect of AGRP on dopaminergic midbrain neurons is observed.

We studied the effect of AGRP after injection of this protein in ventral tegmental area. In female C57BL/6J mice after anesthesia by means of a stereotaxis, the 0.2 nmol of AGRP83-132 was bilaterally injected (control – 0.5 µl NaCl) to the midbrain. Three hours after injections, the mice were killed and their brains fixed for morphological researches or frozen for Western-blotting. By Western-blotting, the significant changes of TH or phospho-TH (serine-31 – one of the active enzyme forms) in the tissue probes included ventral tegmental area were not indicated. However, the analysis of coronal brain sections shows the reduction of phospho-TH (serine-31) optical density in the neurons which were localized just under the injection area. Thus, in the neurons which were localized in a distance from the injection zone, on the contrary, the increase in phospho-TH (serine-31) optical density was observed. The obtained data show, on one hand, the dose-dependent suppressive effect of AGRP and, on the other, the compensatory effect testifying activation of the systems participating in dopamine midbrain biosynthesis.

**Research was supported by RFBR grant №14-04-31565\_mol-a**

## **РОЛЬ AGRP КАК МОДУЛЯТОРА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ В ЦИКЛЕ БОДРСТВОВАНИЕ-СОН (ЭКСПЕРИМЕНТЫ *IN VIVO*)**

*Савельева Л.О.*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им.И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург  
e-mail: [bab-luc@mail.ru](mailto:bab-luc@mail.ru)*

Дофаминергические нейроны мозга вовлечены в регуляцию различных его функций. В стриатонигральных проекциях они играют ключевую роль в регуляции двигательной активности, которая наиболее ярко меняется в цикле бодрствование-сон. Чаще всего нейродегенеративные процессы затрагивают именно эти нейроны мозга. Поэтому исследование механизмов, регулирующих функциональную активность дофаминергических нейронов среднего мозга, является актуальной проблемой физиологии и медицины. Известно, что агути-подобный белок (AGRP) экспрессируется только нейронами аркуатного ядра гипоталамуса, а их проекции выявлены в различных областях мозга (супрахиазматическом ядре, преоптической области гипоталамуса, в среднем мозге). Ранее в эксперименте с депривацией сна выявлено, что на фоне увеличения иммунореактивности AGRP наблюдается уменьшение иммунореактивности тирозингидроксилазы (ТГ - ключевого фермента синтеза дофамина) в черной субстанции и уменьшение уровня дофамина в ткани дорзального стриатума. В экспериментах *in vitro* показан тормозный эффект AGRP на дофаминергические нейроны среднего мозга.

Мы исследовали эффект AGRP после его введения в вентральную тегментарную область. Самкам мыши C57BL/6J после наркоза с помощью стереотаксиса с двух сторон было введено 0.2 нМ AGRP<sub>83-132</sub> (контрольным – 0.5 мкл NaCl). Через 3 ч после инъекций мыши были декапитированы, мозг был фиксирован для морфологических исследований или заморожен для Вестерн-блоттинга. С помощью Вестерн-блоттинга не выявлено достоверных изменений ТГ и фосфо-ТГ (серин-31 – одна из активных форм фермента) в ткани, содержащей вентральную тегментарную область. Однако анализ фронтальных срезов мозга показал, что в нейронах, находящихся непосредственно под областью инъекции, наблюдается уменьшение оптической плотности фосфо-ТГ (серин-31). При этом в нейронах, находящихся дальше от зоны инъекции, напротив, наблюдается увеличение оптической плотности ТГ. Полученные данные демонстрируют, с одной стороны, дозозависимый тормозный эффект AGRP, а с другой – компенсаторный эффект, свидетельствующий об активации систем, участвующих в бисинтезе дофамина в среднем мозге.

**Исследование проведено при поддержке гранта РФФИ № 14-04-31565\_мол-а**

# INFLUENCE OF LOW-FREQUENCY ACOUSTIC STIMULATION DURING SLOW WAVE SLEEP ON THE SLEEP-WAKE CYCLE IN RATS

*Shlepnev P.V.<sup>1</sup> Arsenyev G.N.<sup>2</sup>, Dorokhov V.B.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Biological faculty of Lomonosov Moscow State University,*

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

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

In a number of studies, for brain stimulation during sleep, researchers use different types of transcranial stimulation, but their non-invasiveness remains controversial. Therefore, it seems promising to use properly non-invasive acoustic stimulation. There is a number of papers in humans, which demonstrated the possibility of effects on sleep parameters by acoustic stimulation synchronized with delta rhythm of sleep. Yet these studies have not been conducted on animals.

The aim of our study was to find parameters for audio stimulation inducing significant changes in rat's EEG in sleep cycle. For this purpose, we devised a computer program to automatically produce audible clicks during NREM sleep. For chronic EEG registration of the neocortex and the hippocampus, we implanted electrodes in rats' cranium and performed round-the-clock continuous EEG recordings (via EEG digital amplifiers) along with behavioral and motion activity recordings (video tracking). On the first stage of our study, we tested the effectiveness of the mode used in the Binder S. et al. (2014) study which is performed in rats stimulated with sinusoidal constant current at a frequency of 1.5 Hz during NREM sleep. In our studies, for audio stimulation we used audible clicks with the same stimulation frequency (1.5 Hz) of subthreshold volume and constant duration (60 s). Stimulation started after the first occurrence of 60s stable NREM sleep and always lasted for 30s, followed by a stimulation free interval of at least 30s. If the animals showed signs of awakening during stimulation (movement and/or increased EMG activity), or if the animal showed any sleep stage change during the stimulation free period, again 60s of stable NREM sleep was awaited before the next stimulation started. We have got preliminary results.

**The work is supported by the RFH grant № 15-06-10909a**

## **ВЛИЯНИЕ НИЗКОЧАСТОТНОЙ АУДИОСТИМУЛЯЦИИ ВО ВРЕМЯ МЕДЛЕННОГО СНА НА ЦИКЛ СНА-БОДРСТВОВАНИЯ У КРЫС**

*Шлепнев П.В.<sup>1</sup>, Арсеньев Г.Н.<sup>2</sup>, Дорохов В.Б.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова,  
<sup>2</sup>ФГБУН<sup>2</sup> Институт Высшей Нервной Деятельности и  
Нейрофизиологии РАН, Москва  
e-mail: [ybdorokhov@mail.ru](mailto:ybdorokhov@mail.ru)*

В последние время наблюдается рост интереса к исследованиям возможности активизации процессов нейропластичности и нейрогенеза путем неинвазивной стимуляции мозга во время сна. Нами показано, что периферическая подпороговая электрокожная стимуляция кисти руки во время дельта-сна приводит к углублению и удлинению этой стадии сна, и способствует улучшению состояния у испытуемых со сниженным эмоциональным тонусом. В ряде лабораторий для стимуляции мозга во время сна используют разные виды транскраниальной стимуляции, однако неинвазивность такой стимуляции мозга остается недоказанной. Поэтому для воздействия на сон представляется перспективным использовать действительно неинвазивную звуковую стимуляцию. В последние время появилось несколько работ на людях, в которых показана возможность воздействия на параметры сна путем звуковой стимуляции, синхронной с дельта- ритмом сна. На животных таких исследований еще не проводилось.

Задачей нашего исследования был поиск параметров аудиостимуляции, вызывающих достоверные изменения в ЭЭГ крысы в цикле сон-бодрствование. Для этого была разработана компьютерная программа, позволяющая автоматически предъявлять звуковые щелчки во время NREM сна. Для хронической регистрации ЭЭГ неокортекса и гиппокампа крысам вживляли электроды и проводили круглосуточную непрерывную запись ЭЭГ (с помощью цифровых ЭЭГ-усилителей), поведения и двигательной активности (видеотрекинг). На первом этапе исследования мы проверяли эффективность режима, использованного в работе [Binder S. et al. 2014], выполненной на крысах со стимуляцией однонаправленным синусоидальным током (1.5 Гц) во время NREM сна. В наших исследованиях для аудиостимуляции использовались звуковые щелчки с частотой 1.5 герца, подпороговой громкости, длительность пачки щелчков всегда была 30 секунд. Стимуляция запускалась после 60 сек первого наступления NREM сна и длилась 30 сек, после чего следовала пауза без стимуляции длительностью, по крайней мере, 30 сек. Если во время стимуляции животное подавало признаки пробуждения (движение и/или возрастание сигнала ЭМГ), или если у животного в период отсутствия стимуляции менялась стадия сна, то перед включением следующей стимуляции ожидалось наступление 60 сек стабильного NREM сна. Получены предварительные результаты.

Поддержано грантом РГНФ № 15-06-10909а

## **SLEEP RECOVERY AFTER STRESS UNDER LONG-TERM DEFICIT OF CHAPERONE HSP70 IN THE PREOPTIC AREA OF HYPOTHALAMUS**

*Simonova V.V.<sup>1</sup>, Guzeev M.A.<sup>1</sup>, Meshalkina D.A.<sup>2</sup>,  
Ekimova I.V.<sup>1</sup>, Pastukhov Yu.F.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS*

<sup>2</sup>*Institute of Cytology RAS, Saint Petersburg, Russia.*

*e-mail: [h\\_ins@bk.ru](mailto:h_ins@bk.ru), [pastukh36@mail.ru](mailto:pastukh36@mail.ru)*

According to predominant hypotheses in literature: a) key function of sleep is a synthesis of proteins, b) chaperones family HSP70 (Heat Shock Proteins 70 kDa) plays a great role in protein quality control and sleep recovery. These hypotheses are based on stress model data of sleep deprivation (SD), which causes expression of a large group of chaperones in different brain areas. Our model has a fundamental difference: SD is performed at a considerable and long-term deficit of only one chaperone in the discrete brain area that is involved in regulation of sleep, behavior and visceral functions.

Lentivector pLKO.1-shRNA-Hsp70 containing the gene of short hairpin RNA to inducible Hsp70 was injected into the preoptic area of hypothalamus (POAH) in Wistar rats. Hsp70 content in POAH, thalamus and brain cortex was assessed by Western-blot. Total SD was performed for the last 6h of a light phase of day. Electroencephalogram (EEG), electromyogram, electrooculogram and body temperature were recorded using telemetric system.

A decrease in the level of Hsp70 by 60-68% is elicited in POAH neurons during a long period (2-10 weeks) after lentiviral transfection. The effect is accompanied by a decrease in non-rapid-eye-movement (NREM) sleep and REM sleep total time in a dark phase of day. During this period of Hsp70 deficit an increase in a gain of NREM sleep total time and EEG delta power in NREM sleep episodes as well as a decrease in muscle tone is revealed for the first time.

The conservation of intense sleep rebound effect can be due to compensatory expression of other chaperones in POAH or Hsp70 expression in other brain regions involved in sleep regulation. We hypothesize that a close integration of chaperone molecular systems and their compensatory interrelations are of great importance for a recovery of sleep homeostasis and neuronal functions after stress, especially in the elderly age.

**Supported by RAS Presidium program №7 “Mechanisms of integration of molecular system in realization of physiological functions”**



## ВОССТАНОВЛЕНИЕ СНА ПОСЛЕ СТРЕССА НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕФИЦИТА ШАПЕРОНА HSP70 В ПРЕОПТИЧЕСКОЙ ОБЛАСТИ ГИПОТАЛАМУСА

*Симонова В.В.<sup>1</sup>, Гузев М.А.<sup>1</sup>, Мешалкина Д.А.<sup>2</sup>,  
Екимова И.В.<sup>1</sup>, Пастухов Ю.Ф.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.  
Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, Россия;*

<sup>2</sup>*ФГБУН «Институт цитологии» РАН, Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: [h\\_ins@bk.ru](mailto:h_ins@bk.ru), [pastukh36@mail.ru](mailto:pastukh36@mail.ru)*

В литературе доминируют гипотезы: а) что ключевой функцией сна является синтез белков и других макромолекул; б) шапероны семейства HSP70 (Heat Shock Protein 70 kDa) играют важную роль в контроле качества белков и восстановлении сна. В основу гипотез положены данные стрессовых моделей депривации сна, которые вызывают экспрессию большой группы шаперонов в различных зонах мозга. Созданная нами модель имеет принципиальные отличия: депривация сна проводилась при существенном и длительном недостатке одного шаперона в дискретной области мозга, вовлеченной в регуляцию сна, поведения и висцеральных функций.

Для снижения содержания шаперона Hsp70 в преоптической области гипоталамуса (ПОГ) крыс Вистар мы вводили лентивектор pLKO.1-shRNA-Hsp70, несущий ген шпилечной РНК к мРНК индуцибельного Hsp70. Содержание Hsp70 в ПОГ, таламусе и коре мозга оценивали методом Вестерн-блоттинга. Тотальную депривацию сна проводили с помощью шейкеров в течение последних шести часов светлой (неактивной) фазы суток. Электроэнцефалограмму (ЭЭГ) сенсомоторной коры мозга, электромиограмму шейных мышц, электроокулограмму и температуру тела регистрировали непрерывно в течение 48 ч до и 48 ч после депривации с использованием телеметрической системы Dataquest A.R.T. System (USA).

Установлено, что в течение длительного периода (2-10 недель) после трансфекции лентивектором pLKO.1-shRNA-Hsp70 происходит снижение уровня Hsp70 в нейронах ПОГ на 60-68%, которое сопровождается уменьшением общего времени медленного (МС) и быстрого сна в темной фазе суток. На фоне длительного дефицита Hsp70 впервые выявлены увеличение прироста общего времени МС и мощности спектра ЭЭГ в дельта-диапазоне в эпизодах МС, а также снижение сократительной активности мышц по сравнению с контролем.

Сохранение мощного феномена «отдачи» МС может быть обусловлено компенсаторным повышением экспрессии других шаперонов в ПОГ или шаперона Hsp70 в других структурах мозга, вовлеченных в регуляцию сна. Мы гипотезируем, что тесная интеграция молекулярных систем шаперонов и их компенсаторные взаимоотношения имеют существенное значение для быстрого восстановления гомеостаза сна и функции нервных клеток после стресса, особенно в пожилом возрасте.

**Исследование поддержано Программой №7 «Механизмы интеграции молекулярных систем при реализации физиологических функций» Президиума РАН**

## **RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND SELF-REPORTED SLEEP BREATHING DISORDERS: RESULTS OF THE STUDY ESSE-RF**

*Singh V.<sup>1</sup>, Bochkarev M.V.<sup>1</sup>, Korostovtseva L.S.<sup>1</sup>, Rotar O.P.<sup>1</sup>, Sviryaev Y.V.<sup>1</sup>,  
Balanova Y.A.<sup>2</sup>, Zhernakova Y.V.<sup>2</sup>, Shalnova S.A.<sup>2</sup>,  
Conradi A.O.<sup>1</sup>, Boytsov S.A.<sup>2</sup>, Shlyakhto E.V.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Federal North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg*

*<sup>2</sup>National Research Center for Preventive Medicine, Moscow*

*e-mail: [viktor11164@yahoo.com](mailto:viktor11164@yahoo.com)*

**STUDY OBJECTIVE** - To estimate frequency of self-reported snoring and sleep apnea and associated risk of cardiovascular diseases in Russian Federation based on the epidemiological study ESSE-RF.

**MATERIALS AND METHODS** –By randomized method, 22.258 participants were selected from 13 cities of Russian Federation; median age 49 years (18-78): 8541 men [median age 45 years (18-78)], and 13717 women [median age 50 years (19-68)]. All participants underwent a structured interview that included questions related to the presence of cardiovascular diseases and complaints of sleep breathing disorders (snoring / sleep apnea).

**RESULTS** – In the overall, 4429 men (19.9%) and 5921 women (26.6%) complained of snoring, while 8770 (39.4%) participants had no complaints of snoring, and 3138 (14.1%) subjects did not give definite answer about snoring ( $\chi^2 = 120.7$ ;  $p < 0.001$ ). At the same time, sleep apnea was reported only by 1380 (6.2%) respondents, 607 men and 779 women; 14690 (66%) respondents did not report complaints of sleep apnea, and 6188 (27.8%) subjects were not aware about sleep apnea ( $\chi^2 = 11.9$ ;  $p < 0.01$ ). Data of 21148 participants were included in the analysis of cardiovascular risk. The risk of coronary artery disease (CAD) in snorers was 1.9 (1.6; 2.4);  $\chi^2 = 38.9$ ;  $p < 0.001$ , the risk of hypertension was 2.0 (1.8; 2.1);  $\chi^2 = 472.7$ ;  $p < 0.001$ . Self-reported sleep apnea was also associated with the higher frequency of coronary artery disease [2.6 (2.0; 3.5);  $\chi^2 = 47.4$ ;  $p < 0.001$ ] and hypertension [1.6 (1.4; 1.8);  $\chi^2 = 70.9$ ;  $p < 0.001$ ].

**CONCLUSIONS** - According to our results, almost every second participant of the ESSE-RF study (46.5%) complains of snoring. Self-reported sleep apnea rate is much lower (6.2%) compared to the results of previously published epidemiological studies in other countries. Self-reported sleep related breathing disorders are associated with the higher frequency of cardiovascular diseases (CAD and hypertension).

## РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА: РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА В ИССЛЕДОВАНИИ ЭССЕ-РФ

*Сингх В.<sup>1</sup>, Бочкарев М.В.<sup>1</sup>, Коростовцева Л.С.<sup>1</sup>, Ротарь О.П.<sup>1</sup>,  
Свириев Ю.В.<sup>1</sup>, Баланова Ю.А.<sup>2</sup>, Жернакова Ю.В.<sup>2</sup>,  
Шальнова С.А.<sup>2</sup>, Конради А.О.<sup>1</sup>, Бойцов С.А.<sup>2</sup>, Шляхто Е.В.<sup>1</sup>  
ФГБУ «Северо-Западный федеральный  
медицинский исследовательский центр» МЗ РФ  
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр  
профилактической медицины» МЗ РФ  
e-mail: [viktor11164@yahoo.com](mailto:viktor11164@yahoo.com)*

**Цель Исследования** – Оценить частоту жалоб на нарушения дыхания во время сна и риск встречаемости при них сердечно-сосудистых заболеваний по данным опроса в эпидемиологической выборке исследования ЭССЕ-РФ.

**Материалы и методы** – В исследование рандомизированным способом отобрано 22258 участников из 13 городов РФ; средний возраст 49 лет (18-78); среди них 8541 мужчин [средний возраст 45 лет (18-78)], 13717 женщин [средний возраст 50 лет (19-68)]. Все участники прошли структурированное интервью, которое включало вопросы, касающиеся наличия заболеваний и жалобна наличие храпа и остановок дыхания во время сна.

**Результаты** - По результатам опроса жалобы на храп во время сна предъявляли 4429 мужчин (19.9%) и 5921 женщин (26.6%); 8770 (39.4%) опрошенных не беспокоил храп, а 3138 (14.1%) участников не знали ответа на данный вопрос ( $\chi^2=120.7$ ;  $p<0.001$ ). В то же время жалобы на апноэ во сне предъявили 1380 человек (6.2%), 607 мужчин и 779 женщин; не жаловались 14690 (66%); 6188 человек (27.8%) не знали о наличии апноэ во сне ( $\chi^2=11.9$ ;  $p<0.01$ ). Для анализа риска сердечно-сосудистых заболеваний использованы данные 21148 человек. При наличии храпа риск выявления ишемической болезни сердца (ИБС) составил 1.9 (1.6; 2.4);  $\chi^2= 38.9$ ;  $p<0.001$ , риск выявления артериальной гипертензии (АГ) - 2.0 (1.8; 2.1);  $\chi^2= 472.7$ ;  $p<0.001$ . При жалобах на апноэ риск выявления ИБС составил 2.6 (2.0; 3.5);  $\chi^2= 47.4$ ;  $p<0.001$ , риск выявления АГ - 1.6 (1.4; 1.8);  $\chi^2= 70.9$ ;  $p<0.001$ .

**Заключение** – По данным проведенного анализа каждый второй участник исследования ЭССЕ-РФ предъявляет жалобы на храп. Частота жалоб на остановки дыхания во время сна значительно меньше (6,2%), чем по результатам ранее опубликованных эпидемиологических исследований в других странах. Наличие жалоб на нарушения дыхания во сне значительно повышает риск выявления ИБС и АГ.

# SLEEP MEDICINE IN THE UNITED STATES OF AMERICA

## SLEEP DISORDERED BREATHING

*Rodolfo Soca, MD  
Medical Director  
Health East Sleep Care Center,  
Minnesota, US*

Sleep-disordered breathing encompasses a broad group of disorders that go from primary snoring to obstructive sleep apnea, to more complex forms of sleep-related hypoventilation. During this presentation we will pay particular attention to obstructive sleep apnea (OSA). OSA is characterized by repetitive episodes of apneas and/or hypopneas that are usually associated with a drop in oxygen saturation and end with a brief arousal. Loud snoring, gasping arousals, and witnessed apneas are some of the usual signs that can be appreciated during sleep. Excessive daytime sleepiness and reports of non-restorative sleep are some of the most common symptoms. Risk factors for the development of OSA are male gender, age greater than 45 years-old, neck size, obesity, and certain cranio-facial features. The diagnosis of OSA relies on the use of polysomnography or other tests to measure air flow as well as oxygen saturation among other vital parameters. The diagnosis of sleep apnea, as well as many other sleep disorders, is very expensive given the need to monitor several physiologic parameters during a prolonged period of time. Excessive daytime sleepiness can be considered as one of the most important consequences of untreated sleep apnea. Hypertension and increased cardiovascular disease are other consequences of this condition. Treatment of OSA goes from simple positional devices for patients who have positional sleep apnea (i.e., only supine apneas) to dental appliances, surgery, and positive airway pressure (PAP) therapy. Novel therapies that are being explored for the treatment of this condition include nerve stimulation and medications.

### Recommended references for further reading:

1. *American Academy of Sleep Medicine*. International classification of sleep disorders, 3<sup>rd</sup> ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine 2014
2. *Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., and Badr S.* The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-5.
3. *Guilleminault C., Stoohs R., Clerk A., Simmons J., and Labanowski M.* From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome: Consistency of daytime sleepiness. *Sleep* 1992; 15:S13-6.
4. *McDaid C., Duree K.H., Griffin S.C., et al.* A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev.* 2009;13:427–36.

# CARDIORESPIRATORY MONITORING FOR DIAGNOSTICS OF BREATHING DISORDERS DURING SLEEP IN PREMATURELY BORN INFANTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

*Solomakha A., Kurzina E., Korostovceva L., Petrova N.  
Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia  
e-mail: [anka.solomaha@yandex.ru](mailto:anka.solomaha@yandex.ru)*

Apnea and periodic breathing are common in prematurely born infants, thus there are data on longer persistence of apnea in infants with bronchopulmonary dysplasia (BPD).

Our aim was to investigate breathing features during sleep in preterm infants with BPD before discharge from hospital to identify potentially dangerous conditions. **Methods.** We performed cardiorespiratory monitoring in 8 prematurely born infants with BPD (7 cases of mild BPD, 1 of moderate BPD) and two non-BPD preterms (gestation age was 25-28 weeks, birth weight 600-1050 grams). Infants were monitored just before discharge from hospital (34-39 weeks of post-conceptual age). Further studies were performed in one infant at home at 44 and 54 postconceptual weeks because of obstructive apnea detected in the first study. **Results.** In BPD infants the median of mean oxygen saturation was sufficient (96.15 (93.71 – 98.63)%), central apnea prevailed in 5 of 8 infants, 2 of 8 children had no apnea. In one infant, high incidence of obstructive apnea (4.70/hour) was identified, further studies showed no obstructive apnea. Brief episodes of bradycardia less than 90 beats per minute were detected in one infant. Median apnea duration was 8.65 (5.04 – 13.79) seconds. Thus, not all apnea detected by the monitor are clinically significant for preterm infants, considering clinical definition of apnea. In one infant, significant number of desaturations (520) were accompanying episodes of periodic breathing. In majority of cases saturation drops did not exceed 9%, however, seven infants showed 10-20% drops. Children without BPD had satisfactory cardiorespiratory monitoring results. **Conclusion.** Episodes of desaturation in infants with BPD, as well as obstructive apnea in one infant were diagnosed using cardiorespiratory monitoring just before hospital discharge. These results undoubtedly require their clinical significance evaluation, and show the need of further research aimed to develop the protocol for hospital discharge planning for infants with BPD.

## ПРИМЕНЕНИЕ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

*Соломаха А.Ю., Курзина Е.А.,  
Коростовцева Л.С., Петрова Н.А.  
ФГБУ «СЗФМИЦ», Санкт-Петербург  
e-mail:[anka.solomaha@yandex.ru](mailto:anka.solomaha@yandex.ru)*

Апноэ и периодическое дыхание являются характерными особенностями дыхания недоношенных детей в периоде новорожденности, существуют данные о более длительном сохранении нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД). **Цель исследования** - изучить особенности дыхания во сне у недоношенных детей с БЛД для диагностики потенциально опасных нарушений. **Методы.** Проведено кардиореспираторное мониторирование 8 недоношенным детям с БЛД (легкое течение у 7 детей, среднетяжелое течение у 1 пациента) и двоим недоношенным детям без БЛД. Гестационный возраст обследованных - 25-28 недель, масса тела при рождении 600-1050 г. Мониторирование проводилось непосредственно перед выпиской из стационара (34-39 недель постконцептуального возраста (ПКВ)). Одному ребенку проведены повторные исследования дома в 44 и 54 недели ПКВ в связи с наличием обструктивных апноэ. **Результаты.** Медиана средней сатурации кислорода у детей была удовлетворительной (96.15 (93.71 – 98.63)%), у 5 из 8 детей в структуре апноэ преобладали эпизоды центрального генеза, у 2 из 8 детей апноэ не диагностированы. У одного ребенка зафиксированы обструктивные апноэ (ОА) с частотой 4,70/час, в последующих обследованиях ОА отсутствовали. У одного ребенка выявлены кратковременные эпизоды брадикардии менее 90 ударов в минуту. Медиана длительности апноэ составила 8.65 (5.04 – 13.79) секунд. Таким образом, не все апноэ, зафиксированные кардиореспираторным монитором, являются клинически значимыми для недоношенных детей, принимая во внимание клиническое определение апноэ. У одного ребенка зафиксировано большое количество случаев десатураций (520) в связи с наличием эпизодов периодического дыхания. В подавляющем большинстве случаев падение сатурации не превышало 9% , однако, у 7 детей отмечались падения сатурации на 10-20%. Данные кардиореспираторного мониторинга у детей без БЛД были удовлетворительными. **Выводы.** С помощью кардиореспираторного мониторирования, проведенного перед выпиской из стационара, у детей с БЛД были диагностированы эпизоды десатурации; обструктивные апноэ у одного ребенка. Данные результаты несомненно требуют оценки их клинической значимости и указывают на необходимость более масштабного исследования с целью создания протокола подготовки детей с БЛД к выписке из стационара.

## THE CONNECTION BETWEEN THE CHRONOTYPE CHARACTERISTICS AND ACCIDENT RISK IN PROFESSIONAL BUS DRIVERS

*Taranov A.O.<sup>1</sup>, Puchkova A.N.<sup>1</sup>, Dementienko V.V.<sup>2</sup>,  
Ermolayev V.V.<sup>3</sup>, Dorokhov V.B.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*IHNA RAS,*

<sup>2</sup>*Neurocom Ltd.,*

<sup>3</sup>*SMSUH, Moscow, Russia*

*e-mail: [psy.msu.ru@gmail.com](mailto:psy.msu.ru@gmail.com)*

Driver's profession requires the ability to remain vigilant and concentrate for extended periods of time. Depending on the specifics of circadian rhythmicity people are divided into various chronotypes with varying coordination of sleep-wakefulness cycle and time of day, periods of maximal and minimal activation, degree of social jetlag.

The study was aimed to search for connection between chronotype characteristics and accident risk in a sample of professional bus drivers (N=135, male, 23-66 years old). They were working in rotating shifts; shifts started at 3.30, 6.30, 9.30, 12.30, 15.30, 17.30. Each driver had a record of all traffic accidents in his career (12-year record). We used Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ) and Sleep-Wake Pattern Assessment Questionnaire (SWPAQ; Putilov A.A.) to determine chronotype characteristics.

In SWPAQ we have used the subscales of morning and evening lateness (low activation in the morning and high activation in the evening). These subscales were correlated ( $r=0.23$ ,  $p<0.01$ , gamma correlation) and the morning lateness was correlated with the mid-sleep time ( $r=0.21$ ,  $p<0.01$ ), which indicates that they are associated but do not duplicate each other. The driver sample differed from the previously tested general public sample from Novosibirsk: drivers had lower average sleep length and higher social jetlag. The drivers that had had traffic accidents had significantly lower morning and evening lateness scores, i.e. deviated less from the "average" chronotype. At the same time drivers with or without accidents did not differ in sleep length, social jetlag score or midsleep time.

**The work is supported by the RFH grant №14-06-00963**

## СВЯЗЬ ОСОБЕННОСТЕЙ ХРОНОТИПА И УРОВНЯ АВАРИЙНОСТИ У ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ВОДИТЕЛЕЙ АВТОБУСОВ

*Таранов А.О.<sup>1</sup>, Пучкова А.Н.<sup>1</sup>,  
Дементиенко В.В.<sup>2</sup>, Ермолаев В.В.<sup>3</sup>, Дорохов В.Б.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ФГБУ ИВНД и НФ РАН,  
<sup>2</sup>ЗАО «НЕЙРОКОМ»,  
<sup>3</sup>МГГУ им. М.А. Шолохова  
e-mail: [psy.msu.ru@gmail.com](mailto:psy.msu.ru@gmail.com)*

Профессия водителя связана с необходимостью непрерывно и длительно концентрировать внимание и поддерживать бдительность. В зависимости от особенностей циркадных ритмов, люди разделяются на различные хронотипы, отличающиеся соотношением цикла «сон-бодрствование» с временем суток, временем наибольшей и наименьшей активации, накоплением дефицита сна из-за социальных факторов.

На выборке профессиональных водителей (N=135, мужчины, 23-66 лет), работающих посменно - 6 смен со скользящим графиком, начало смен: 3.30, 6.30, 9.30, 12.30, 15.30, 17.30. Для каждого водителя была известна статистика попадания в ДТП за все время работы (12-летняя статистика аварийности). Для определения особенностей хронотипа использовались Мюнхенский опросник определения хронотипа и Опросник для самооценки индивидуальных особенностей цикла сон-бодрствование (SWPAQ; Путилов А.А.).

В опроснике SWPAQ были взяты параметры утреннего запаздывания (низкий уровень бодрствования утром) и вечернего запаздывания (высокий уровень бодрствования вечером). По методу гамма-корреляции эти параметры достоверно коррелировали ( $r=0.23$ ,  $p<0.01$ ), а утреннее запаздывание также коррелировало со временем середины ночного сна по Мюнхенскому опроснику ( $r=0.21$ ,  $p<0.01$ ), что говорит о близости, но не полном дублировании этих параметров. Выборка водителей отличалась от ранее обследованной общей выборки (Новосибирск) меньшей длительностью сна и более выраженным социальным десинхронозом. Попадавшие в ДТП водители по сравнению с не совершавшими аварий имели достоверно более низкие оценки утреннего и вечернего запаздывания, то есть меньше отклонялись от «среднего» хронотипа. При этом эти группы не различались по средней длительности сна, социальному десинхронозу или времени середины ночного сна.

Выполнено при поддержке гранта РГНФ №14-06-00963



# SLEEP STRUCTURE DETECTION BASED ON BIORADIOLOCATION MONITORING

*Tataraidze A.B.<sup>1</sup>, Anishchenko L.N.<sup>1</sup>,  
Korostovtseva L.S.<sup>2</sup>, Bochkarev M.V.<sup>2</sup>, Sviryayev Y.V.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Bauman Moscow State Technical University*

*<sup>2</sup>Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia*

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

**Objectives:** Permanent non-contact monitoring of sleep at home can help to control and to diagnose sleep disorders early, to improve sleep quality and to determine the best time to wake up. One of the most perspective non-contact methods is bioradiolocation (BRL). BRL is a remote sensing technique allowing to perform non-contact vital signs monitoring of living objects on the base of analysis of specific biometric modulation in reflected radiolocation signal. Two research tasks should be solved for the development of a sleep monitor – sleep stages classification and detection of breathing pauses. This study is devoted to the first one.

**Material and methods:** We used the data from 17 subjects (mean age of  $36.76 \pm 14.57$  years) without sleep-related breathing disorders who underwent a PSG study at a sleep laboratory due to suspected sleep disorders. Full-night PSG and BRL monitoring were simultaneously performed. PSG records were scored by a physician according to AASM scoring rules. Wake/REM/NREM classification was performed by bagging classifier and a set of 19 features extracted from BRL signals. Moreover, a few simple heuristics based on knowledge of normal sleep were utilized to improve classification performance. A leave-one-subject-out cross-validation procedure was used for testing the classification performance.

**Results:** The accuracy of  $65.21\% \pm 7.77\%$  and Cohen's kappa of  $0.30 \pm 0.10$  were achieved for the classifier. Using heuristics we increased the accuracy  $67.35\% \pm 9.25\%$  and the kappa to of  $0.34 \pm 0.13$ .

**Conclusions:** This study shows that bioradiolocation monitoring applicable to sleep structure detection. Although the results are preliminary, they may be useful in the development of a non-contact sleep monitor.

**The research was supported by Russian Foundation for Basic Research (# 15-07-02472 A) and the grant of President of Russia (# MK-889.2014.9)**

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ СНА НА ОСНОВЕ БИОРАДИОЛОКАЦИОННОГО МОНИТОРИНГА

*Татараидзе А.Б.<sup>1</sup>, Анищенко Л.Н.<sup>1</sup>,  
Коростовцева Л.С.<sup>2</sup>, Бочкарев М.В.<sup>2</sup>, Свиряев Ю.В.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва  
<sup>2</sup>Северо-западный федеральный медицинский  
исследовательский центр, Санкт-Петербург  
e-mail: [tataraidze@rslab.ru](mailto:tataraidze@rslab.ru)*

**Цель исследования:** Длительный бесконтактный мониторинг сна дома может быть полезным для ранней диагностики и контроля нарушений сна, улучшения качества сна и определения лучшего времени для пробуждения. Одной из наиболее перспективных технологий бесконтактного мониторинга является биорадиолокация (БРЛ), которая позволяет проводить дистанционный мониторинг состояния живых объектов по результатам анализа специфической биометрической модуляции БРЛ-сигнала перемещениями органов и частей тела человека. Для создания системы домашнего мониторинга сна необходимо решить две основные исследовательские задачи – определение структуры сна и распознавание остановок дыхания. Данная работа посвящена решению первой задачи.

**Материалы и методы:** Мы использовали данные 17 испытуемых (средний возраст  $36.76 \pm 14.57$  лет) без нарушений дыхания во сне, которые по медицинским показаниям были направлены на ПСГ исследование. Ночная ПСГ и БРЛ мониторинг были проведены параллельно. Данные ПСГ были расшифрованы врачом в соответствии с правилами ААСМ. Идентификация бодрствования, ФБС и ФМС была произведена посредством классификации каждой эпохи на основе 19 признаков, извлеченных из БРЛ сигнала, и бэггинг-классификатора. Кроме того, несколько простых эвристик, основанных на знаниях о нормальной структуре сна, были применены для увеличения точности определения структуры сна. Оценка точности и согласованности результатов классификации, по сравнению с результатами полученными врачом при анализе данных ПСГ, была произведена с помощью скользящего контроля по отдельным испытуемым.

**Результаты:** Получена точность  $65.21\% \pm 7.77\%$  и каппа Коэна  $0.30 \pm 0.10$  для классификатора. Используя эвристики мы увеличили точность до  $67.35\% \pm 9.25\%$  и каппу до  $0.34 \pm 0.13$

**Выводы:** Данное исследование показывает потенциальную применимость биорадиолокационного мониторинга для определения структуры сна. Не смотря на то, что точность определения структуры сна достаточно невелика, результаты могут оказаться полезными при разработке устройства для мониторинга сна.

Исследование было поддержано грантом РФФИ (№ 15-07-02472 А) и грантом Президента РФ (№ МК-889.2014.9)

# PULMONARY FUNCTION TESTING AND BODY PLETHYSMOGRAPHIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH AND WITHOUT CENTRAL SLEEP APNEA

*Terziyski K.<sup>1</sup>, Draganova A.<sup>1</sup>, Taralov Z.<sup>1</sup>,  
Ilchev I.<sup>2</sup>, Hristova A.<sup>1</sup>, Kostainev S.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Pathophysiology Dept., Medical University – Plovdiv, Bulgaria*

*<sup>2</sup>Cardiology Clinic, „St. Ivan Rilski” hospital, Plovdiv, Bulgaria*

*e-mail: [kterziyski@pathophysiology.info](mailto:kterziyski@pathophysiology.info)*

**Introduction** High plant gain is one of the main mechanisms underlying the occurrence of central sleep apnea/Cheyne-Stokes respiration (CSA/CSR) in patients with chronic heart failure (CHF). It has been associated with breathing with low functional residual capacity (FRC). However, a relation between CSA in CHF and pulmonary function testing (PFT) and body plethysmographic (BPG) parameters has not been reported.

**Aim** To investigate PFT and BPG parameters in patients with CHF with (CHF+CSA) and without CSA (CHF-CSA).

**Patients and Methods** Sixty-eight adults with CHF were recruited for the study after signing an informed consent. They underwent full-night polysomnography (Embla Titanium, Australia), PFT and BPG (Jaeger, Germany). Twenty-nine patients passed exclusion criteria (chronic respiratory disorder, obstructive sleep apnea) and their results were analyzed. Thirteen had no sleep disordered breathing and 16 presented with CSA/CSR (apnea-hypopnea index=42.2±21.8).

**Results** The two groups did not differ significantly in main anthropometric parameters (age=63.2±6.3 vs. 66.4±10.1 years, NS, BMI=27.1±6.1 vs. 31.5±7.4, NS, in CHF-CSA and CHF+CSA, respectively). CHF+CSA patients presented with significantly higher forced expiratory flows for middle-sized (FEF50%=69.9±30.1 vs. 45.7±17.8, p=0.016) and small-sized bronchi (FEF75%=53.0±38.2 vs. 27.1±13.0, p=0.020), compared to CHF-CSA patients. They also had lower residual volume (RV%=117.2±31.1 vs. 159.5±59.1, p=0.028), functional residual capacity (FRC%=110.2±22.5 vs. 141.3±40.1, p=0.021) and total lung capacity (TLC%=100.2±14.4 vs. 118.9±26.4, p=0.031). In the CHF+CSA group there was a strong negative correlation between TLC% and AHI (Spearman's rho=-0.622, p=0.018).

**Conclusion** Mild small airway obstruction and air-trapping may be beneficial for CHF patients in regard to the absence of CSA, probably by reducing the loop gain. There is a potential for PFT and BPG parameters as a predictive tool for CSA in CHF.

## REFLECTION OF DESYNCHRONOSIS IN EEG PATTERN IN MEDICAL STUDENTS AS A RESULT OF DAYLIGHT SAVING TIME

*Turchina V.V., Kudriavtseva I.A., Zalata O.A.  
Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky  
e-mail: [vitali\\_turchina@mail.ru](mailto:vitali_turchina@mail.ru)*

It's known that human organism with its own physiological systems has a special spatio-temporal organization, and desynchronization of circadian rhythms may be caused by Daylight Saving Time (DST). Today reaction of bioelectrical brain activity in healthy young people, whose occupations are associated with intensive mental work aren't researched enough for presentation of all particular aspects. The aim of this work was to study the EEG pattern in healthy medical students in connection with DST.

EEG was registered in 18 medical students ( $18.9 \pm 0.3$ ) years using the computerized electroencephalographic complex "Tredeks". The investigation included EEG registration with closed /open eyes and during the solution of arithmetic task. EEG activity was recorded in all the tested twice in March 2013: 3 days before the Daylight Saving Time and 3 days later. For the obtained samples of EEG the spectral capacities of fundamental frequency bands (delta-, theta-, alpha-, beta1-, beta2-) were computed, determining the normalized values of relative spectral power (RSP). The front (F3, F4) and central loci (C3, C4) were analyzed using the median (Me) and T-Wilcoxon test.

Most evident change in the magnitude and nature of share contribution to EEG-pattern was recorded in central loci C3, C4. Both before and after the DST a steady decline in the proportion of alpha rhythm during cognitive test was established compared to the resting functional state ( $p=0.000$ ). After the DST theta- and beta1-, 2- rhythms have decreased at the level of trends in contrast to the picture before transfer. On top of that before the DST picture of the EEG pattern during solution of arithmetic task at loci F3, F4 was more diverse: increase of theta- and delta- RSP rhythms ( $p=0.01$ ), with a decrease in alpha- ( $p=0.01$ ). After the DST desynchronosis phenomenon emerged at the level of trends only in reduction of the theta rhythm.

In such a way it was established that DST causes response of desynchronosis in EEG pattern in students who perform cognitive tests.

## ОТРАЖЕНИЕ ДЕСИНХРОНОЗА В КАРТИНЕ ЭЭГ-ПАТТЕРНА СТУДЕНТОВ МЕДИКОВ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИСКУССТВЕННОГО ПЕРЕВОДА ВРЕМЕНИ

*Турчина В.В., Кудрявцева И.А., Залата О.А.  
Крымский государственный медицинский университет  
имени С.И.Георгиевского  
e-mail: [vitali\\_turchina@mail.ru](mailto:vitali_turchina@mail.ru)*

Известно, что организм человека со всеми входящими в него физиологическими системами имеет свою пространственно-временную организацию, а к десинхронизации циркадианных ритмов может приводить искусственный перевод времени. В таких условиях недостаточно исследованы аспекты реакции биоэлектрической активности мозга у здоровых молодых людей, чей род деятельности связан с интенсивной умственной работой. Целью настоящей работы явилось изучение картины ЭЭГ-паттерна у практически здоровых студентов медиков в связи с искусственным переводом времени весной.

У 18 студентов медиков ( $18.9 \pm 0.3$ ) лет с помощью компьютеризированного электроэнцефалографического комплекса «Тредекс» регистрировали текущую ЭЭГ. Биопотенциалы отводили монополярно от 16 локусов согласно международной системе «10–20». Процедура исследования включала в себя регистрацию ЭЭГ при закрытых/ открытых глазах и в ходе решения арифметической задачи. ЭЭГ-активность у всех испытуемых регистрировали дважды в марте 2013 года: за 3 дня до и, повторно, через 3 дня после перевода времени на час вперед. Для полученных образцов ЭЭГ вычисляли спектральные мощности основных частотных диапазонов (дельта-, тета-, альфа, бета1-, бета2-), определяя нормированные значения относительной спектральной мощности (ОСМ). Используя медиану (Me), Т-критерий Вилкоксона выполнили анализ для фронтальных (F3, F4) и центральных локусов (C3, C4) регистрации.

Наиболее выраженное изменение величины и характера долевого вклада в картину ЭЭГ-паттерна имело место в отведениях C3, C4. Как до, так и после перевода времени установили устойчивое снижение доли альфа-ритма при выполнении студентами когнитивного теста по сравнению с состоянием функционального покоя ( $p=0.000$ ). При этом, если до перевода времени наблюдали увеличение вклада в общую картину ЭЭГ-активности ОСМ тета-, бета1,2- ритмов, то после имело место их снижение, но на уровне тенденции. До перевода времени более разнообразной была картина ЭЭГ-паттерна при решении задачи в локусах F3, F4: увеличение доли ОСМ тета- и дельта- ритмов ( $p=0.01$ ), при снижении альфа- ( $p=0.01$ ). После перевода времени явления десинхроноза на уровне тенденции проявились только в снижении тета-ритма.

Таким образом, при искусственном переводе времени установили реакцию десинхроноза в картине ЭЭГ-паттерна студентов, выполняющих когнитивный тест.

## EFFECT OF SLEEP DISORDERED BREATHING ON VASCULAR STIFFNESS AND CENTRAL AORTIC PRESSURE IN PATIENTS WITH ACROMEGALY

*Vaulina D.<sup>1</sup>, Korostovtseva L.<sup>1</sup>, Kravchenko S.<sup>1</sup>,  
Semenov A.<sup>1</sup>, Tsoi U.<sup>1</sup>, Sviryaev Yu.<sup>1</sup>, Grineva E.<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Federal North-West Medical Research Center*

*<sup>2</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg*

**Objective** - to evaluate vascular stiffness and central (aortic) blood pressure (cBP) in patients with active acromegaly depending on the presence of sleep disordered breathing (SDB).

**Methods.** A total of 37 patients with active acromegaly (27 women and 10 men), mean age –  $51.3 \pm 11.5$  years old. The mean acromegaly duration was 7.84 (1; 30) years. The average level of growth hormone (GH) was 17.7 (22.2; 55.7) ng/ml. Systemic hypertension was diagnosed in 27 subjects. All patients underwent a full in-lab polysomnography (Embla, Natus, USA). Vascular stiffness (pulse wave velocity, PWV, augmentation index) and cBP were assessed by applanation tonometry in the morning after in-lab sleep study (SphygmoCor, AtCor, Australia).

**Results.** SDB was found in 27 patients with the mean apnea-hypopnea index (AHI) of 16 (5-92) episodes per hour of sleep. In the remaining 10 patients AHI was 2 (1-4) episodes per hour of sleep. Patients with SDB had higher systolic cBP [ $116.0 \pm 9.2$  and  $107.0 \pm 17.7$  mm Hg,  $p = 0.021$ ] and PWV [ $7.2 \pm 1.3$  and  $5.6 \pm 3.6$  m/s, respectively,  $p = 0.014$ ]. However, PWV differed significantly only in a subgroup of individuals without hypertension [ $p = 0.016$ ]. Correlation analysis demonstrated a moderate direct association between AHI and cBP ( $\rho = 0.4$ ;  $p = 0.01$ ) and with the level mean BP in aorta ( $\rho = 0.33$ ,  $p = 0.04$ ). However, after adjustment for age and hypertension presence the correlations were non-significant ( $p = 0.11$  and  $p = 0.12$ , respectively). Markers of acromegaly activity (growth hormone and insulin-like growth factor) did not correlate with PWV and cBP ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** In patients with acromegaly vascular stiffness and cBP do not extend beyond the normal range – both in SDB subjects and those without sleep apnea. SDB do not lead to an increase in vascular rigidity and cBP in acromegaly patients.

## ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА НА ПОКАЗАТЕЛИ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ И ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

*Ваулина Д.А.<sup>1</sup>, Коростовцева Л.С.<sup>1</sup>, Кравченко С.О.<sup>1</sup>, Семенов А.П.<sup>1</sup>,  
Цой У. А.<sup>1</sup>, Свиряев Ю.В.<sup>1</sup>, Гринева Е.Н.<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup> ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения РФ*

*<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Санкт-петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П.Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург*

**Цель исследования.** Оценить показатели жесткости сосудистой стенки и центрального (аортального) артериального давления (ЦАД) у больных активной формой акромегалии в зависимости от наличия нарушений дыхания во время сна (НДС).

**Материалы и методы.** Обследовано 37 пациентов с активной формой акромегалии (27 женщин и 10 мужчин), средний возраст - 51,3±1 1.5 года. Средняя длительность заболевания составила 7.84 (1;30) года. Средний уровень соматотропного гормона (СТГ) составил 17.7 (22.2;55.7) нг/мл. Артериальная гипертензия (АГ) диагностирована у 27 человек. Всем пациентам выполнялись полное полисомнографическое исследование (Embla, Natus, США), оценка жесткости сосудистой стенки (скорость распространения пульсовой волны, СРПВ; индекс аугментации) и ЦАД с помощью аппланационной тонометрии (SphygmoCor, AtCor, Австралия) в стандартных условиях утром, после выполнения полисомнографии.

**Результаты.** НДС выявлены у 27 больных, средний индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) - 16 (5-92) эпизодов в час сна. У остальных 10 пациентов ИАГ составил 2 (1-4) в час сна. У пациентов с НДС были выше показатели систолического давления в аорте (ЦСАД) (116.0±9.2 и 107.0±17.7 мм рт. ст., p=0.021) и СРПВ (7.2±1.3 и 5.6±3.6 м/с соответственно, p=0.014). При анализе в подгруппах больных значимые различия по СРПВ выявлены лишь в подгруппе лиц без АГ (p=0.016). По результатам корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь ИАГ с ЦСАД (p=0.4; p=0.01) и с уровнем среднего давления в аорте (p=0.33; p=0.04). Однако при введении поправки на возраст и наличие АГ корреляции с ИАГ были незначимыми (p=0.11 и p=0.12 соответственно). Показатели активности акромегалии (СТГ и инсулиноподобный фактор роста) не были взаимосвязаны с СРПВ и ЦАД (p>0.05).

**Выводы.** У больных акромегалией с НДС и без них, показатели жесткости сосудистой стенки и ЦАД не выходят за границы нормальных значений. НДС у лиц с акромегалией и АГ не влияют на показатели жесткости сосудистой стенки и ЦАД.

## Lecture and Abstract alphabetical index

1. Antonova T.D., Dubinina E.A., Korostovtseva L.S., Rotar O.P., Moguchaia E.V., Boyarinova M.A., Kolesova E.P., Alieva A.S., Dudorova E.A., Kravchenko S.O., Paskar N.A., Sviryaev Y.V., Alyokhin A.N., Konradi A.O. *Association of sleep regimen, anxiety and depression (the results of the screening study in adult St Petersburg citizens)* .....40
2. Arapova Yu. Yu., Verbitsky E.V. *Age-related features of sleep at early childhood*.....42
3. Arsenyev G.N., Lukyanova E.A., Dorohov V.B. *EEG performance low frequency electrocutaneous subthreshold stimulation hands during slow-wave sleep* .....44
4. Arustamyan I.G. *Halotherapy opportunities in the treatment of snoring and obstructive sleep apnea syndrom caused by nasal obstruction* .....46
5. Bassetti C.L., Dijk D.-J., Dogas Z., Levy P., Nobili L.L., Peigneux Ph., Pollmächer T., Riemann D. and Skene D.J. *The future of sleep research and sleep medicine in Europe: a need for academic multidisciplinary sleep centres*.....6
6. Budkevich E.V., Budkevich R.O. *Psychophysiological traits of students with the night snacking habits*.....48
7. Cruz M.M. *Oral appliance therapy for sleep related breathing disorders* 10
8. Dewa L.H., Hassan L., Shaw J., Senior J. *Trouble sleeping inside: the prevalence of insomnia and associated factors in English prisons*.....50
9. Dorokhov V.B., Taranov A.O., Puchkova A.N., Tupitsyna T.V., Slominsky P.A., Dementienko V.V., Ermolayev V.V. *Biological clock genes and chronotype characteristics are connected with traffic accident history in drivers* .....51
10. Fietze I, Penzel Th. *Primary and secondary insomnia*.....12
11. Finashin D.G. *Research of the possibility of using audio information and glonass/GPS satellite navigation technology to prevent vehicle drivers from developing drowsiness (state of monotony)* .....53
12. Galagudza M. *How to publish your data and prepare successful grant application? Russian perspective*.....56
13. Gortseva A.A., Korostovtseva L.S., Bochkarev M.V., Galankin T.L., Sukhotina I.A., Sviryaev Y.V. *Sleep characteristics in patients with increased aggressiveness*.....58



14. Kalinkin A.L., Varaksin A.N., Gatilov S.B., Ivanov A.V., Koltcov S.E., Kurenkov N.I. *New approach for evaluation of sleep breathing disorders based on the analysis of the sounds of snoring and pauses of breathing cycle*.....60
15. Khachaturovy E.D.1, Lortkipanidze N.D.1, Maisuradze L.M.1,2, Oniani N.T. *Effect of paradoxical sleep deprivation on the learning in rats*.....62
16. Kovalzon V.M., Moiseenko L.S., Shestopalov V.I., Panchin Y.V. *Sleep-wakefulness cycle in pannexin-free mice*.....16
17. Kovalzon V.M., Ugrumov M.V., Dorokhov V.B. *Sleep and Parkinson's disease: comparison of EEG analysis in patients and model animals*.....19
18. Kravchenko S.O., Korostovtseva L.S., Semenov A.P., Yudina Yu.S., Mironova S.A., Ionov M.V., Avdonina N.G., Emelyanov I.V., Zverev D.A., Zvartau N.E., Sviryaev Yu.V., Conradi A.O. *Sleep structure and its dynamics after renal denervation in patients with resistant hypertension* 63
19. Lapshina K.V., Guzeev M.A., Simonova V.V. *Molecular chaperone GRP78 is involved in the regulatory mechanisms of sleep*.....65
20. Lavrova V. *Cortical evoked responses to cardiac activity in the sleep-wake cycle*.....67
21. Lin J-Sh. *Wakefulness and its disorders, control by histamine via the H3-receptor*.....22
22. Lukyanova E.A., Polishchuk, A.A., Shumov D.E., Ukraintseva Yu.V., Dorokhov V.B. *The effect of subthreshold low frequency electric skin stimulation on daytime nap quality as well as on memory consolidation processes* 69
23. Manolov A.I., Dolgikh V.V., Ukraintseva Yu.V., Dorokhov V.B., Moiseenko L.S., Kovalzon V.M. *A new method of semi-automatic off-line EEG analysis in sleep-waking cycle*.....25
24. Matvieyenko M.M., Yarosh N.P., Lutsenko D.G., Shylo A.V., Babiychuk G.O. *Change in sympathetic/vagal balance after rhythmic cold exposures affect sleep onset in rats*.....71
25. Mikhrina A.L. *Participation of AGRP in regulation of dopamine and serotonin biosynthesis in sleep-wakefulness cycle in mammals*.....73
26. Moiseenko L.S., Bazhenova N.S., Manolov A.I., Dolgikh V.V., Ukraintseva Yu.V., Dorokhov V.B., Revishchin A.V., Pavlova G.V., Kovalzon V.M. *Glial-derived neurotrophic factor and sleep in mice experimental model of parkinsonism*.....75

27. Nepran V., Korostovtseva L., Kravchenko S., Sazonova Yu., Malikov K., Kozlenok A., Sviryaev Yu., Konradi A., Shlyakhto E. *Prognostic role of sleep apnea in patients with heart failure*.....77
28. Paskarenko N.M. *Multifunctional properties of CART-peptide in sleep-wakefulness cycle*.....79
29. Pastukhov Yu.F., Chernyshev M.V., Simonova V.V., Guzeev M.A., Meshalkina D.A., Ekimova I.V. *Analysis of participation of molecular chaperones in regulation of sleep homeostasis and anxiety-like behavior using microRNA technology in vivo* .....81
30. Petrova N.A., Yakunin S.A., Kiseleva N.S., Podgurskaya T.V., Ilyina I.V. *A case of an early diagnosed congenital central hypoventilation syndrome* 83
31. Pigarev I. N. *Strong inference in basic somnology*.....33
32. Plaksina D.V., Ekimova I.V. *Changes in muscle tone and spectral characteristics of EEG during slow-wave and paradoxical sleep induced by intranasal administration of Heat shock protein 70 kda*.....85
33. Pushkarev A.E., Safonova V.R., Shagina E.A., Bochkarev M.V. *Sleep quality and psychological state of students with different chronotype*.....87
34. Ragozin R.O. *Insomnia, depression and quality of life in patients with psoriasis living in the middle Ob river*.....89
35. Rosca L.E., Todea D.A. *Metabolic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome*.....91
36. Savelieva L.O. *The role of AGRP as a modulator of dopaminergic midbrain neurons functional activity in sleep-wakefulness cycle (experiments in vivo)* .....92
37. Shlepnev P.V. Arsenyev G.N., Dorokhov V.B. *Influence of low-frequency acoustic stimulation during slow wave sleep on the sleep-wake cycle in rats*.....94
38. Simonova V.V., Guzeev M.A., Meshalkina D.A., Ekimova I.V., Pastukhov Yu.F. *Sleep recovery after stress under long-term deficit of chaperone Hsp70 in the preoptic area of hypothalamus*.....96
39. Singh V., Bochkarev M.V., Korostovtseva L.S., Rotar O.P., Sviryaev Y.V., Balanova Y.A., Zhernakova Y.V., Shalnova S.A., Conradi A.O., Boytsov S.A., Shlyakhto E.V. *Risk of cardiovascular diseases and self-reported sleep breathing disorders: results of the study ESSE-RF*.....98
40. Soca R. *Sleep Medicine in the United States of America. Sleep Disordered Breathing*.....100
41. Solomakha A., Kurzina E., Korostovceva L., Petrova N. *Cardiorespiratory monitoring for diagnostics of breathing disorders during sleep in prematurely born infants with bronchopulmonary dysplasia*.....101

42. Taranov A.O., Puchkova A.N., Dementienko V.V., Ermolayev V.V., Dorokhov V.B. *The connection between the chronotype characteristics and accident risk in professional bus drivers*.....103
43. Tataraidze A.B., Anishchenko L.N., Korostovtseva L.S., Bochkarev M.V., Sviryaev Y.V. *Sleep structure detection based on bioradiolocation monitoring*.....105
44. Terziyski K., Draganova A., Taralov Z., Ilchev I., Hristova A., Kostainev S. *Pulmonary function testing and body plethysmographic parameters in patients with chronic heart failure with and without central sleep apnea*.....107
45. Turchina V.V., Kudriavtseva I.A., Zalata O.A. *Reflection of desynchronization in EEG pattern in medical students as a result of Daylight Saving Time*.....108
46. Vaulina D., Korostovtseva L., Kravchenko S., Semenov A., Tsoi U., Sviryaev Yu., Grineva E. *Effect of sleep disordered breathing on vascular stiffness and central aortic pressure in patients with acromegaly* .....110

# АЛФАВИТНЫЙ СПИСОК ДОКЛАДОВ И ТЕЗИСОВ (РУС)

1. Антонова Т.Д., Дубинина Е.А., Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Могучая Е.В., Бояринова М.А, Колесова Е.П., Алиева А.С., Кравченко С.О., Паскарь Н.А., Свиряев Ю.В., Алёхин А.Н., Конради А.О. **Взаимосвязь режима сна, тревожных и депрессивных состояний (результаты скринингового опроса жителей Санкт-Петербурга)** .....41
2. Арапова Ю.Ю., Вербицкий Е.В. **Особенности организации ночного сна детей**.....43
3. Арсеньев Г.Н., Лукьянова Е.А., Дорохов В. Б. **ЭЭГ показатели низкочастотной электрокожной подпороговой стимуляции руки во время медленноволнового сна**.....45
4. Арустамян И.Г **Галотерапия в лечении храпа и синдрома обструктивного сонного апноэ на фоне носовой обструкции**.....47
5. Будкевич Е.В., Будкевич Р.О. **Психофизиологические показатели при ночном употреблении пищи**.....49
6. Ваулина Д.А., Коростовцева Л.С., Кравченко С.О., Семенов А.П., Цой У.А., Свиряев Ю.В., Гринева Е.Н. **Влияние нарушений дыхания во время сна на показатели сосудистой жесткости и центрального аортального давления у больных акромегалией**.....111
7. Горцева А.А., Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В., Галанкин Т.Л., Сухотина И.А., Свиряев Ю.В. **Характеристики сна у пациентов с повышенной агрессивностью**.....59
8. Дорохов В.Б., Таранов А.О., Пучкова А.Н., Тупицына Т.В., Сломинский П.А., Дементенко В.В., Ермолаев В.В. **Гены биологических часов и особенности хронотипа связаны с параметрами аварийности водителей**.....52
9. Калинин А.Л., Вараксин А.Н., Гатилов С.Б., Иванов А.В., Кольцов С.Е., Куренков Н.И. **Новый метод оценки нарушений дыхания во время сна на основе анализа звука храпа и пауз дыхательного цикла**.....61
10. Ковальзон В. М., Угрюмов М. В., Дорохов В. Б. **Сон и болезнь Паркинсона – сопоставление ЭЭГ-анализа у больных и у модельных животных**.....19
11. Ковальзон В.М., Моисеенко Л.С., Шестопалов В.И., Панчин Ю.В. **Цикл бодрствование-сон у мышей, лишенных паннексина**.....16

12. Кравченко С.О., Коростовцева Л.С., Семенов А.П., Юдина Ю.С., Миронова С.А., Ионов М.В., Авдоница Н.Г., Емельянов И.В., Зверев Д.А., Звартау Н.Э., Свиричев Ю.В., Конради А.О. *Структура сна и ее динамика после проведения ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией*.....64
13. Лаврова В.Д. *Отражение работы сердца в активности корковых сенсорных зон в цикле сон-бодрствование*.....68
14. Лапшина К.В., Гузеев М.А., Симонова В.В. *Молекулярный шаперон GRP78 участвует в центральных механизмах регуляции сна*.....66
15. Лукьянова Е.А., Полищук А.А., Шумов Д.Е., Украинцева Ю.В., Дорохов В.Б. *Исследование влияния подпороговой электрокожной стимуляции с частотой дельта-ритма ЭЭГ на качество дневного сна и на процессы консолидации памяти*.....70
16. Манолов А.И., Долгих В.В., Украинцева Ю.В., Дорохов В.Б., Моисеенко Л.С., Ковальзон В.М. *Новый способ полуавтоматического off-line анализа электроэнцефалограммы в цикле бодрствование-сон*.....25
17. Матвеев М.М., Ярош Н.П., Луценко Д.Г., Шило А.В., Бабийчук Г.А. *Изменение симпатовагального баланса после ритмических холодовых воздействий влияет на наступление сна у крыс*.....72
18. Михрина А.Л. *Участие AGRP в регуляции биосинтеза дофамина и серотонина в цикле бодрствование-сон у млекопитающих*.....74
19. Моисеенко Л.С., Баженова Н.С., Манолов А.И., Долгих В.В., Украинцева Ю.В., Дорохов В.Б., Ревещин А.В., Павлова Г.В., Ковальзон В.М. *Глиальный нейротрофический фактор и сон у мышей в экспериментальной модели паркинсонизма*.....76
20. Непран В.И., Коростовцева Л.С., Кравченко С.О., Сазонова Ю.В., Маликов К.Д., Козленок А.В., Свиричев Ю.В., Конради А.О., Шляхто Е.В. *Прогностическое значение синдрома апноэ во сне у больных хронической сердечной недостаточностью*.....78
21. Паскаренко Н.М. *Полифункциональные свойства CART-пептида в цикле бодрствование-сон*.....80
22. Пастухов Ю.Ф., Чернышев М.В., Симонова В.В., Гузеев М.А., Мешалкина Д.А., Екимова И.В. *Анализ участия молекулярных шаперонов в регуляции гомеостаза сна и тревожно-подобного поведения с использованием технологий микроРНК in vivo*.....82
23. Петрова Н.А., Якунин С.А., Киселева Н.С., Подгурская Т.В., Ильина И.В. *Случай ранней диагностики синдрома врожденной центральной гиповентиляции*.....84

24. Плаксина Д.В., Екимова И.В. *Изменение мышечного тонуса и спектральных характеристик ЭЭГ во время медленного и быстрого сна при интраназальном введении белка теплового шока 70 кДа*.....86
25. Пушкарев А.Э., Сафонова В.Р., Шагина Е.А., Бочкарев М.В. *Качество сна и психологическое состояние студентов с разными хронотипами*.....88
26. Рагозин Р.О. *Инсомния, депрессия и качество жизни у больных псориазом, проживающих в среднем приобье* 90
27. Савельева Л.О. *Роль AGRP как модулятора функциональной активности дофаминергических нейронов в цикле бодрствование-сон (эксперименты in vivo)* .....93
28. Симонова В.В., Гузеев М.А., Мешалкина Д.А., Екимова И.В., Пастухов Ю.Ф. *Восстановление сна после стресса на фоне длительного дефицита шаперона hsp70 в преоптической области гипоталамуса*.....97
29. Сингх В., Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Свиряев Ю.В., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Бойцов С.А., Шляхто Е.В. *Риск сердечно-сосудистых заболеваний при нарушениях дыхания во время сна: результаты опроса в исследовании ЭССЕ-РФ*.....99
30. Соломаха А.Ю., Курзина Е.А., Коростовцева Л.С., Петрова Н.А. *Применение кардиореспираторного мониторинга для диагностики нарушений дыхания во сне у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией*.....102
31. Таранов А.О., Пучкова А.Н., Дементиенко В.В., Ермолаев В.В., Дорохов В.Б. *Связь особенностей хронотипа и уровня аварийности у профессиональных водителей автобусов*.....104
32. Татарайдзе А.Б., Анищенко Л.Н., Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В., Свиряев Ю.В. *Определение структуры сна на основе биорадиолокационного мониторинга*.....106
33. Турчина В.В., Кудрявцева И.А., Залата О.А. *Отражение десинхроноза в картине ЭЭГ-паттерна студентов медиков в результате искусственного перевода времени*.....109
34. Финашин Д. Г. *Исследование возможности применения аудиоинформирования и технологий спутниковой навигации глонасс/GPS для предотвращения развития дремотного состояния (монотонии) у операторов (водителей) транспортных средств*.....54
35. Шлепнев П.В., Арсеньев Г.Н., Дорохов В.Б. *Влияние низкочастотной аудиостимуляции во время медленного сна на цикл сна-бодрствования у крыс*.....95