

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ
ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

УДК 612.821.7

**ВЛИЯНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЙ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ДИФФУЗНЫЕ
ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГОВОЙ ТКАНИ,
НА СТРУКТУРУ СНА У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС**

© 2009 г. **В. М. Ковальзон, В. Б. Дорохов, В. В. Логинов**

*Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова РАН,
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Современная гуманитарная академия, Москва,
e-mail: kovalzon@sevin.ru*

Поступила в редакцию 19.02.2008 г.

Принята в печать 20.10.2008 г.

В хронических опытах на лабораторных крысах с предварительно вживленными электродами для записи ЭЭГ неокортекса и гиппокампа, а также электромиограммы шейных мышц изучали эффект сильных воздействий, вызывающих диффузные повреждения мозговой ткани, на последующий сон. Использовали четыре различные экспериментальные модели – одну “хроническую” (генерализованная ишемия мозга, вызванная перманентной окклюзией одной общей сонной артерии) и три “острые” (гипоксическая гипоксия, гипогликемия и “пенициллиновая” эпилепсия). Регистрацию сна проводили у свободноподвижных животных либо круглосуточно (“хроническая” модель), либо ежедневно в течение 3 ч (“острые” модели). Во всех моделях у животных происходило значительное и достоверное увеличение средней суммарной продолжительности парадоксального сна в записи, достигавшее максимума в течение 1–3 сут после воздействия. Дальнейшая динамика зависела от примененного воздействия: в случае острых воздействий продолжительность парадоксального сна возвращалась к контрольным значениям через 5–6 сут, а в случае хронического воздействия – через 40–45 сут от начала воздействия. Обнаруженное резкое повышение продолжительности парадоксального сна вследствие применения сильных воздействий, вызывающих повреждения мозговой ткани, может рассматриваться в пользу предположения об усилении нейронных восстановительных процессов в период парадоксального сна.

Ключевые слова: стресс, сон, каротидная окклюзия, ишемия мозга, гипоксия, гипогликемия, “пенициллиновая” эпилепсия.

**Effect of the Exposure to Factors Inducing Diffuse Damage
of Cerebral Tissue on Sleep Structure in Laboratory Rats**

V. M. Kovalzon, V. B. Dorokhov, V. V. Loginov

*Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences,
Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,
Modern Humanitarian Academy, Moscow,
e-mail: kovalzon@sevin.ru*

Effects of strong stress inducing diffuse damage of the brain tissue on subsequent sleep were studied in rats preliminary implanted with chronic electrodes for the neocortical and hippocampal EEG as well as EMG of the neck muscles. An acute and three chronic experimental models were used: general cerebral ischemia induced by a permanent unilateral occlusion of the common carotid artery, hypoxic hypoxia, hypoglycemia, and “penicillium” epilepsy. Polysomnographic recording was performed either continuously within 24 hrs (in case of the chronic stress model) or 3 hrs daily: from 09 to 12 a.m. (for three acute stress models). In all the models, a significant increase in the paradoxical sleep (PS) percentage was found which reached its maximum within 1–3 days since stress exposure. The following changes were found to be dependent upon the character of the stress factor. In acute stress models, the PS percentage returned to the baseline level within 5–6 days. In the chronic model, the PS percentage returned to baseline level on the 40–45th day after the day of occlusion. The sharp increase in the PS percentage following the exposure to stress factors inducing cerebral tissue damage corroborate the hypothesis of an increase in neural tissue restitution processes during PS periods.

Key words: stress, sleep, carotid occlusion, cerebral ischemia, hypoxia, hypoglycemia, “penicillium” epilepsy.

Еще в 60–70 гг. прошлого века классик сомнологии, шотландский исследователь и врач Йен Освальд изучал изменения структуры ночного сна у здоровых испытуемых и больных в зависимости от таких условий, как физическая и/или интеллектуальная нагрузка днем, голодание, депривация сна и острая интоксикация психотропными препаратами. В результате этих наблюдений им была сформулирована гипотеза, согласно которой в период естественного сна происходит восстановление “резервного” энергетического потенциала клеток. При этом в период обычного, медленноволнового сна (МС) согласно его предположению реализуются анаболические процессы всего организма, включая головной мозг; в период же парадоксального, быстрого сна (ПС) – синтетические процессы, преимущественно в ЦНС [21]. Идея об анаболической, “трофотропной” функции сна в целом и МС, в частности, иными словами, о том, что “сон нужен для отдыха”, казалась самоочевидной и до Освальда; за последние десятилетия она получила многочисленные экспериментальные и клинические подтверждения [23]. Однако что касается функции ПС, то она продолжает оставаться совершенно загадочной; имеются многочисленные косвенные данные, которые можно толковать как *pro* [7, 9, 12, 16], так и *contra* приведенной выше гипотезы об интенсивных синтетических восстановительных процессах в мозговой ткани в период ПС [6, 14, 17, 20, 30]. Прямая же ее экспериментальная проверка никогда не предпринималась. Мы впервые решили подтвердить или опровергнуть гипотезу о возможной роли ПС в восстановительных процессах ткани головного мозга после ее повреждения [2, 3], используя четыре не связанные между собой экспериментальные модели: 1) хроническую генерализованную ишемию мозга, вызванную окклюзией одной общей сонной артерии; 2) острую гипоксическую гипоксию; 3) острую гипогликемию и 4) острую “пенициллиновую” эпилепсию. Общим для этих моделей является индукция сильнейшего стресса в сочетании с диффузным повреждением ткани мозга, подтверждаемым морфологически, с последующим частичным ее восстановлением.

МЕТОДИКА

Исследование проведено на нелинейных крысах-самцах массой 200–300 г. Все экспериментальные протоколы были утверждены ко-

миссиями по гуманному обращению с лабораторными животными обоих участвующих в работе Институтов РАН, исходящими из “Правил работ с лабораторными животными”, утвержденных в свою очередь директорами соответствующих институтов.

Полиграфическая регистрация. Электроды вживляли под хлорал-гидратным (0.5 г/кг, внутрибрюшинно) или авертиновым (1 мг/кг, внутрибрюшинно) наркозом, для записи ЭЭГ – в передний и задний отделы коры и в гиппокамп, для записи электромиограммы (ЭМГ) – в шейную мышцу. Через неделю после операции начинали регистрацию полиграммы в условиях свободного поведения животных в экспериментальных камерах, к которым крысы были заранее адаптированы. Каждая камера представляла собой индивидуальный бокс, электрически- и звукоизолированный, вентилируемый, снабженный 12-канальным поворотным токобъемником фирмы MOOG (США) для предотвращения закручивания отводящих кабелей. Температура воздуха в камерах поддерживалась на уровне 22–24°C, освещение (яркий белый свет, 250 лк) автоматически включалось в 9:00 утра и сменялось слабым красным светом (<0.5 лк) в 21:00. Вода и пища были доступны постоянно. Регистрацию проводили с помощью 20-канального миниатюрного цифрового полисомнографа “Леонардо” производства МКЕ Medizintechnik (Германия, www.poly-somnograph.com). Регистрацию полиграммы проводили либо непрерывно круглосуточно (в случае окклюзии сонной артерии), либо ежедневно с 9:00 до 12:00. Состояния бодрствования, МС и ПС оценивали визуально по общепринятым критериям (эпоха анализа 20 с).

Ишемизацию головного мозга изучали на крысах ($n = 6$), переживших частичное блокирование кровотока в виллизиевом круге. Частичную блокировку кровотока осуществляли (через неделю после начала фоновой регистрации или через две недели после операции по вживлению электродов) путем перевязки одной общей сонной артерии под наркозом (аналогичным описанному выше), что является распространенной экспериментальной моделью церебральной ишемии [27, 28]. Результаты сравнивали с контрольными показателями у следующих групп: 1) тех же животных в фоне (до окклюзии) – предварительный контроль; 2) контрольных животных ($n = 4$), у которых операция вживления электродов сочеталась лишь с начальным этапом окклюзии,

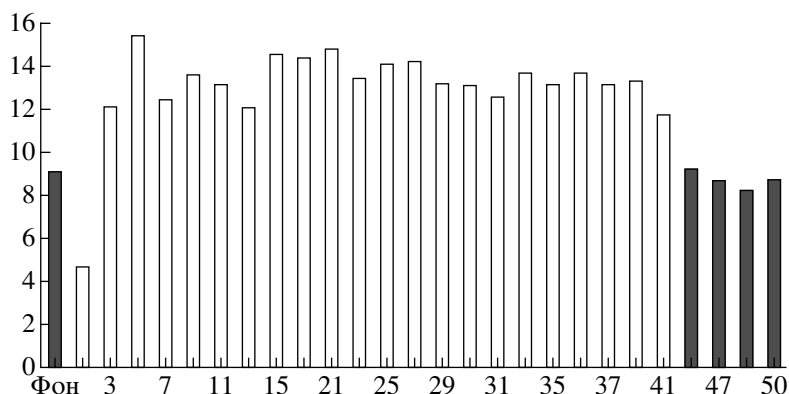


Рис. 1. Суммарная продолжительность ПС в фоне и после хронической односторонней каротидной окклюзии. Средние значения за 12 ч светлого времени суток в экспериментальной камере (для упрощения рисунка стандартные ошибки не показаны). По оси абсцисс – сутки от момента окклюзии (50 сут), по оси ординат – проценты от 12-часового периода. Светлые столбики – статистически значимые отличия от фоновой записи ($p < 0.05$; $n = 6$; U-test); темные столбики – фон и отсутствие статистически значимых отличий от него.

Fig. 1. Total presentation of PS in baseline recording and after chronic unilateral carotid occlusion. Mean values for 12 h light period in experimental chamber (to simplify the figures, standard errors are not presented). On x axis, days from the moment of occlusion (50 days total). On y axis, percents of 12-h period. Light columns, significant deviations from the baseline level ($p < 0.05$; $n = 6$; U-test). Dark columns, baseline value and the lack of significant differences from it.

ограничивавшимся только доступом к сонным артериям, параллельный контроль.

После окончания эксперимента животных экспериментальной и контрольной групп исследовали морфологически. Мозг извлекали и фиксировали в 7%-ном формалине. Зафиксированный материал помещали в 30%-ный раствор сахарозы на 2 сут до оседания. Далее производили резку на замораживающем столике; толщина срезов – 40 мкм. Срезы окрашивали на антиглиальный кислый фибриллярный белок (GFAP – маркер астроглии).

Гипоксическую гипоксию создавали у крыс ($n = 12$) через неделю после вживления электродов, уменьшая парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе при постоянном его газовом составе [26]. Понижение давления под колпаком осуществляли до 180 мм рт. ст. в течение 1 мин. Экспозиция составляла 3 мин. Восстановление нормального парциального давления O_2 производили постепенно в течение 30 с.

Гипогликемию вызывали введением крысам ($n = 13$) через неделю после вживления электродов внутривенно по 0.4 единицы (5 максимальных терапевтических доз) инсулина [5].

“Пенициллиновую” модель эпилепсии создавали введением крысам ($n = 15$) через неделю после вживления электродов внутримы-

шечно по 2500000 единиц (5 максимальных терапевтических доз) пенициллина в качестве фактора, резко повышающего уровень свободных радикалов в тканях и провоцирующего судороги путем блокады хлорного ионофора рецепторов ГАМК_A [29].

Статистическая обработка включала оценку различий между выборками по критерию Манна – Уитни и вычисление параметров линейной регрессии. Принятый уровень значимости $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

После генерализованной ишемии мозга (рис. 1) происходило достоверное увеличение средней суммарной продолжительности ПС за 12-часовой светлый период суток, достигавшее максимума на 5–7-й день после окклюзии (30–40% от фона); плато удерживалось на протяжении двух-трех недель и затем претерпевало медленный спад к контрольному уровню. При этом в темный период процент ПС не изменялся или даже уменьшался (рис. 2). Что касается МС, то его средняя суммарная продолжительность после окклюзии не изменялась в светлое время (рис. 3) и возрастала на 15–20% в первые 3 сут в темное время – по типу “отдачи” (рис. 4).

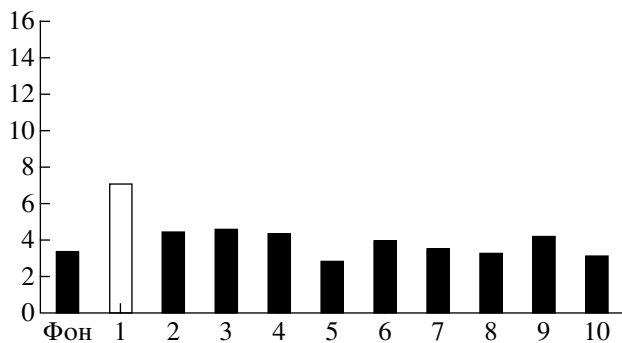


Рис. 2. Представленность ПС в фоне и после хронической односторонней каротидной окклюзии. Средние значения за 12 ч *темного* времени суток в экспериментальной камере. Показаны первые 10 сут записи после окклюзии. Обозначения как на рис. 1.

Fig. 2. Total presentation of *PS* in baseline recording and after chronic unilateral carotid occlusion. Mean values for 12 h *dark* period in experimental chamber. Only 10 first days since occlusion are presented. Designations see in fig.1.

У контрольных ложнооперированных животных отмечалось сравнительно небольшое (до 6,6%) возрастание процентной представленности ПС в первые 2 дня после операции ($p < 0.05$), сглаживавшееся к 5–7-му дню. Применение регрессионного анализа для сравнения динамики ПС ишемизированных животных с контрольными показало, что коэффициент линейной регрессии продолжительности ПС при ишемии существенно ниже, чем в контроле ($r = 0.19$ и 0.42 соответственно; $p < 0.001$).

Морфологический анализ выявил умеренное разрастание глии в роstralных отделах ипсилатерального и (в меньшей степени) контралатерального полушария мозга, в частности в новой коре и гиппокампе после окклюзии по сравнению с контрольными животными.

Как видно из рис. 5, острые стрессорные воздействия – гипоксия, инсулиновый шок и эпилепсия, проведенные через неделю после операции по вживлению электродов, вызвали острую реакцию. Возникал резкий подъем средней суммарной продолжительности ПС в 3-часовой записи в первые 1–3 дня после воздействия (8 – 10-е сутки после операции, $p < 0.001$) с последующим возвращением к контрольным значениям к 5–6-му дню (12–13-е сутки после операции).

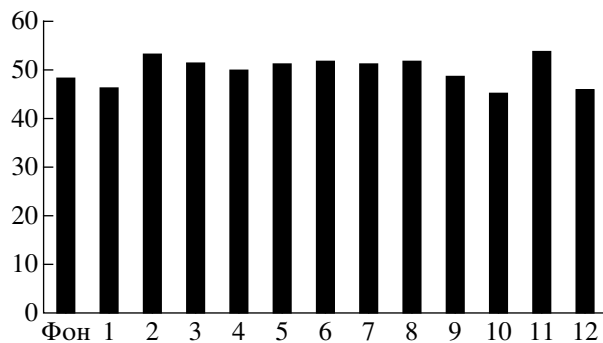


Рис. 3. Представленность МС в фоне и после хронической односторонней каротидной окклюзии. Средние значения за 12 ч *светлого* времени суток в экспериментальной камере. Показаны первые 12 сут после окклюзии. Обозначения как на рис. 1.

Fig. 3. Total presentation of *SWS* in baseline recording and after chronic uni-lateral carotid occlusion. Mean values for 12 h *light* period in experimental chamber. Only 12 first days since occlusion are presented. Designations see in fig.1.

Повторное применение острых воздействий – гипоксической гипоксии, введения инсулина и введения пенициллина – привело к негативным результатам. Какой-либо корреляции между продолжительностью ПС и кратностью разового сильного воздействия обнаружено не было. Была получена 100%-ная гибель животных при 3-кратном повторении гипоксической гипоксии, 8-кратном ежедневном введении инсулина и 5-кратном ежедневном введении пенициллина. По мере увеличения кратности воздействия средняя суммарная продолжительность ПС уменьшалась в каждой из групп. При этом структура сна резко отличалась от таковой при экспериментальной ишемии и разовых воздействиях гипоксии, инсулина или пенициллина. Уже при 2–3-кратном повторении этих воздействий наблюдались резко выраженная фрагментированность сна, нарушение цикличности, снижение представленности МС и ПС, так что общая его продолжительность за 3 ч существенно сокращалась ($p < 0.05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, удалось подтвердить исходную гипотезу и показать, что стрессорные воздействия, как острые, так и хронические, связанные с диффузными поражениями ткани мозга [11, 15, 19], приводят к значительному возрастанию средней суммарной продолжи-

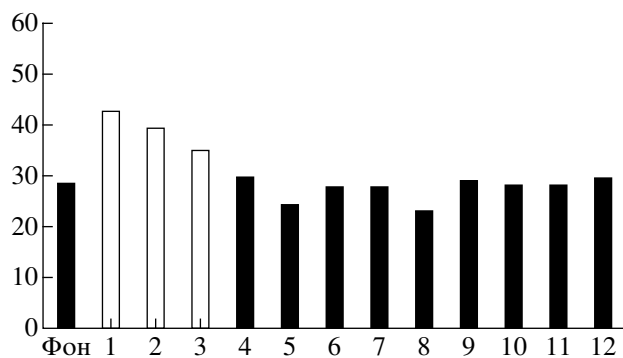


Рис. 4. Представленность МС в фоне и после хронической односторонней каротидной окклюзии. Средние значения за 12 ч *темного* времени суток в экспериментальной камере. Показаны первые 12 сут после окклюзии. Обозначения как на рис. 1.

Fig. 4. Total presentation of SWS in baseline recording and after chronic uni-lateral carotid occlusion. Mean values for 12 h *dark* period in experimental chamber. Only 12 first days since occlusion are presented. Designations see in fig. 1.

тельности ПС в 12-часовой дневной записи. Поражения являлись неспецифическими, поскольку захватывали главным образом ростральные области переднего мозга, а не стволовые структуры, связанные с реализацией парадоксального сна и всего цикла сон – бодрствование [25]. Это возрастание было преходящим – в случае применения острых воздействий, и стойким – при использовании хронических. Его можно связать с предполагаемым усилением функциональных репаративных процессов, происходящих, по-видимому, в ткани мозга после ее диффузного поражения, хотя на нашей модели морфологического подтверждения таких процессов и не удалось выявить. Однако обнаруженное нами увеличение представленности ПС после применения сильных воздействий, разрушительных для головного мозга, ничего не говорит о том, что в этих процессах является первичным, а что вторичным. Является ли увеличение суммарной продолжительности ПС после воздействия лишь *пассивным следствием* восстановительных процессов, несомненно возникающих в мозге после его поражения, или *необходимым фактором*, обеспечивающим их протекание, предстоит выяснить в дальнейших исследованиях.

Можно предположить, что ключевым фактором в формировании и поддержании повышенной продолжительности ПС после хронической окклюзии является увеличение содержания

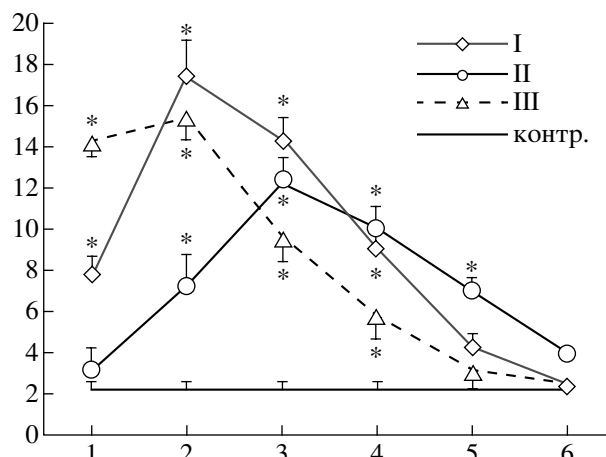


Рис. 5. Действие острых стрессорных воздействий на последующий ПС. По оси абсцисс – сутки с момента воздействия; по оси ординат – проценты от 3-часовой записи. I – гипоксическая гипоксия; II – гипогликемическая кома; III – “пенициллиновая” эпилепсия. Показаны 6 сут после окклюзии. Звездочкой отмечены статистически значимые отличия от контроля, $p < 0.01$.

Fig. 5. Effects of various *acute* stressors on subsequent PS. On x axis, days since the moment of the impact. On y axis, percentage of 3-h recording. I – hypoxic hypoxia; II – hypoglycaemic coma; III – “penicillium” epilepsy. Only 6 days since occlusion are presented. * – $p < 0.01$, Mann – Whitney U-test.

внеклеточного аденозина в преоптической области переднего гипоталамуса [23]. Такое увеличение может являться следствием накопления цитотоксических реактивных форм кислорода и противодействующих ему мозговых антиоксидантов, препятствующих нейродегенерации [18].

Известно, что выраженность ПС (точнее, так называемого сна с подергиваниями, который считается предшественником ПС взрослых особей) чрезвычайно высока в раннем онтогенезе, особенно у животных, которые рождаются с незрелой нервной системой. Это является одним из важнейших аргументов в пользу предположения об особой связи пролиферативных механизмов нервной ткани с ПС [13]. Несколько утрируя, можно сказать, что в наших опытах происходило своего рода “омолаживание” подопытных животных, которые были вынуждены вернуться на более ранний онтогенетический этап развития своей нервной системы, чтобы выжить [10]. По-видимому, именно во время ПС создаются условия, наиболее благоприятные для формирования и развития головного мозга теплокровных жи-

вотных – в раннем онтогенезе, и для его восстановления – у взрослых особей. Такой подход позволяет рассматривать ПС у взрослых животных как состояние, в котором происходит, по аналогии с техническими устройствами, “обследование и текущий ремонт” ЦНС. Тогда становятся понятны и результаты опытов с хронической инструментальной депривацией ПС у крыс [1, 24], когда продолжительное накопление различных мелких “дефектов” в ткани мозга без возможности их компенсации в ПС постепенно приводило к катастрофическим поведенческим и неврологическим нарушениям, которые в конце концов становились необратимыми и вызывали гибель животного.

О том, какова природа процессов, протекающих в мозге во время ПС, пока можно только предполагать. У некоторых видов млекопитающих, а особенно птиц, отдельные периоды ПС настолько фрагментированы, что не дают возможности связать фазу ПС в целом с образованием каких-то белков. Ведь синтез даже коротких белков связан с более продолжительными и главное непрерывными биохимическими реакциями [4].

Стрессорные факторы вызывают обычно временное подавление МС и/или ПС с последующим восстановлением нормальной структуры сна (“отдачей”) [22]. Известны, однако, единичные модели, в которых умеренные по величине и длительности стрессорные стимулы вызывают небольшое, но достоверное избирательное увеличение ПС, не сводимое к его простой “отдаче” [8]. В настоящем исследовании наблюдался, по-видимому, еще один тип взаимодействия между стрессом и сном. Здесь были применены сильнейшие воздействия, близкие к порогу выживания животного и требующие предельной мобилизации всех защитных сил организма, в особенности нейропротективных. В качестве ответа на эти воздействия отмечалось весьма значительное возрастание суммарной продолжительности именно ПС в последующей записи. При этом если стрессорное воздействие было хроническим, то и повышение процента ПС сохранялось чрезвычайно длительное время (до 1.5 мес.). Все это позволяет сделать вывод о весьма сложном характере взаимодействия между механизмами стресса и сна, не сводимыми к простой реакции сокращения сна в ответ на выброс кортикостероидов. Кроме системы гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников в этом взаимодействии участвуют также симпатoadrenalовая и опиоидная системы. Показа-

но, что возрастание представленности ПС происходит именно за счет активации опиоидной системы, поскольку полностью блокируется налтрексоном [22]. Изменение структуры цикла сон – бодрствование в ответ на применение стрессора зависит, видимо, от характера стрессора, его силы и длительности, а также, возможно, от ряда других факторов. При этом нужно еще раз подчеркнуть, что речь идет о воздействиях, неспецифических по отношению к механизмам бодрствования и сна, не затрагивающих непосредственно стволовых структур, с ними связанных. Поэтому наблюдаемые изменения структуры сна отражают, очевидно, роль ПС в регенеративных процессах в ткани мозга *вообще*, что проливает некоторый свет на загадочную функцию этой фазы сна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение острых (гипоксия, гипогликемия, “пенициллиновая” эпилепсия) и хронического (односторонняя каротидная окклюзия) стрессорных воздействий, вызывающих диффузное поражение передних отделов головного мозга, вызывает стойкое (в случае хронического воздействия) и преходящее (в случае острых воздействий) изменение структуры сна, состоящее в значительном увеличении процента парадоксальной фазы. Это увеличение может быть связано с предполагаемым усилением нейронных восстановительных процессов в этой фазе сна.

Авторы благодарят А.Н. Евдокименко, А.В. Ревизица, И.М. Рукакову, Е.М. Руцкову и Г.Н. Фесенко за помощь в работе.

Исследование выполнено при поддержке программы ОБН РАН: “Физиологические механизмы регуляции внутренней среды и организации поведения живых систем” (проект “Восстановительная функция сна: новый подход к утомлению, засыпанию и репаративным процессам в ткани мозга”).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ковальзон В.М. О функциях сна. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1993. 29(5–6):655–660.
2. Логинов В.В., Дорохов В.Б. Увеличение продолжительности парадоксальной фазы сна у крыс, переживших окклюзию сонной артерии. Журн. высш. нерв. деят. 2003. 53(6): 677–680.
3. Логинов В.В., Дорохов В.Б., Ковальзон В.М. Парадоксальный сон и восстановительные функ-

- ции мозговой ткани. *Нейронауки*. 2007. № 2 (10): 29–33.
4. Adam K., Oswald I. Sleep is a time for greater brain protein synthesis. *Sleep* 1976. Eds Koella W.P., Levin P. Basel: Karger. 1977: 134–138.
 5. Agardht C.-D., Kalimo H., Olsson Y., Siesjö B.K. Hypoglycemic brain injury. *Acta Neuropathol. (Berl)*. 1980. 50: 31–41.
 6. Baumann C.R., Kilic E., Petit B., Werth E., Hermann D.M., Tafti M., Bassetti C.L. Sleep EEG changes after middle cerebral artery infarcts in mice: different effects of striatal and cortical lesions. *Sleep*. 2006. 29(10): 1339–1344.
 7. Biswas S., Mishra P., Mallick B. N. Increased apoptosis in rat brain after rapid eye movement sleep loss. *Neuroscience*. 2006. 142: 315–331.
 8. Bonnet C., Marinesco S., Debilly G., Kovalzon V., Cespuglio R. Influence of a 1 hour immobilization stress on sleep and CLIP (ACTH₁₈₋₃₉) brain content in adrenalectomized rats. *Brain Res*. 2000. 853(2): 323–329.
 9. Chen C., Bazan N.G. Lipid signaling: Sleep, synaptic plasticity, and neuroprotection. *Prostagl. Lipid Mediat*. 2005. 77: 65–76.
 10. Cramer S.C., Chopp M. Recovery recapitulates ontogeny. *Trends Neurosci*. 2000. 23(6): 265–271.
 11. Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M.A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. 1999. 22(9): 391–397.
 12. Eiland M.M., Ramanathan L., Gulyani S., Gilliland M., Bergmann B.M., Rechtschaffen A., Siegel J.M. Increases in amino-cupric silver staining of the supraoptic nucleus after sleep deprivation. *Brain Res*. 2002. 945: 1–8.
 13. Frank M.G., Heller H.C. The ontogeny of mammalian sleep: a reappraisal of alternative hypothesis. *J. Sleep Res*. 2003. 12(1): 25–34.
 14. Fuchs E. Pharmacology of a new antidepressant: benefit of the implication of the melatonergic system. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2005. 15(suppl.3): 659–660.
 15. Gasic G.P., Nicotera P. To die or to sleep, perhaps to dream. *Toxicol. Lett*. 2003. 139: 221–227.
 16. Guzman-Marin R., Suntsova N., Methippara M., Greiffenstein R., Szymusiak R., McGinty D. Sleep deprivation suppresses neurogenesis in the adult hippocampus of rats. *Eur. J. Neurosci*. 2005. 22: 2111–2116.
 17. Hsua J.-C., Lee Y.-S., Chang C.-N., Ling E.-A., Lan C.-T. Sleep deprivation prior to transient global cerebral ischemia attenuates glial reaction in the rat hippocampal formation. *Brain Res*. 2003. 984: 170–181.
 18. Ikeda M., Ikeda-Sagara M., Okada T., Clement P., Urade Y., Nagai T., Sugiyama T., Yoshioka T., Honda K., Inoue S. Brain oxidation is an initial process in sleep induction. *Neuroscience*. 2005. 130: 1029–1040.
 19. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol. Rev*. 1999. 79: 1431–1568.
 20. Montes-Rodriguez C.J., Alavez S., Elder J.H., Harro R., Mora J., Prospero-Garcia O. Prolonged waking reduces human immunodeficiency virus glycoprotein 120 or tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in the cerebral cortex of rats. *Neurosci. Lett*. 2004. 360: 133–136.
 21. Oswald I. Human brain protein, drugs and dreams. *Nature*. 1969. 223: 893–897.
 22. Pawlyk A.C., Morrison A.R., Ross R.J., Brennan F.X. Stress-induced changes in sleep in rodents: Models and mechanisms. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2008. 32: 99–117.
 23. Porkka-Heiskanen T., Alanko L., Kalinchuk A., Stenberg D. Adenosine and sleep. *Sleep Med. Rev*. 2002. 6(4): 321–332.
 24. Rechtschaffen A., Bergmann B.M. Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep*. 2002. 25(1): 18–24.
 25. Reinoso-Suarez F., de Andres I., Rodrigo-Angulo M.L., Garzo M. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. *Sleep Med. Revs*. 2001. 5(1): 63–77.
 26. Rybnikova E., Vataeva L., Tyulkova E., Gluschenko T., Otellin V., Pelto-Huikko M., Samoilov M.O. Mild hypoxia preconditioning prevents impairment of passive avoidance learning and suppression of brain NGFI-A expression induced by severe hypoxia. *Behav. Brain Res*. 2005. 160: 107–114.
 27. Sainio K., Putkonen P.T. Sleep-waking cycle in rabbits after cerebral ischemia. *EEG a. Clin. Neurophysiol*. 1975. 39(6): 663–666.
 28. Schmidt-Kastner R., Truettner J., Lin B., Zhao W., Saul I., Busto R., Ginsberg M.D. Transient changes of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression in hippocampus during moderate ischemia induced by chronic bilateral common carotid artery occlusions in the rat. *Mol. Brain Res*. 2001. 92: 157–166.
 29. Vezzani A., Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*. 2005. 46(11): 1724–1743.
 30. Zucconi G.G., Cipriani S., Balgkouranidou I., Scattoni R. “One night” sleep deprivation stimulates hippocampal neurogenesis. *Brain Res. Bull*. 2006. 69: 375–381.