

УДК 159.963.232.2

ПОЛИСОМНОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО АПНОЭ СНА У КОШЕК

© 2019 г. А. В. Лиманская^{1,2,*}, И. И. Бусыгина³, В. Д. Лаврова¹, И. Н. Пигарев¹

¹ Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича, РАН
127051 Москва, Большой Каретный переулок, д. 19, Россия

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
119234 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Россия

³ Институт физиологии им. И.П. Павлова, РАН,
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6, Россия

*E-mail: limasha16@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.10.2018 г.

Синдром центрального апноэ — явление полной или частичной остановки дыхания во сне, возникающее по команде, поступающей из центра на дыхательную мускулатуру. Остается открытым вопрос, является ли центральное апноэ патологическим состоянием, с которым следует бороться, или же это адаптивная реакция организма. В процессе полисомнографического изучения сна, включающего регистрацию ЭЭГ, ЭКГ, движений глаз, дыхательных движений грудных мышц, воздушного дыхательного потока, миоэлектрической активности желудка и кишечника, температуры тела и мозга животных мы постоянно отмечаем эпизоды центрального апноэ сна у здоровых кошек. Остановки дыхания (на 9–13 с) происходили, главным образом, в фазы быстрого сна или в переходные периоды между медленным и быстрым сном, и представляли стереотипный комплекс реакций всех регистрируемых в наших экспериментах висцеральных систем. В контексте разрабатываемой нами висцеральной теории сна комплекс событий, сопровождающих центральное апноэ у кошек, скорее представляется как координированная адаптивная реакция, направленная на восстановление жизнедеятельности организма.

Ключевые слова: сон, висцеральная теория сна, полисомнография, расстройства дыхания во сне, центральное апноэ сна

DOI: 10.1134/S0235009219010098

ВВЕДЕНИЕ

Синдром апноэ (остановки дыхания) — распространенное явление, проявляющееся в периоды сна у людей и животных. В клинической практике особое внимание уделяется широко распространенному обструктивному апноэ во сне, при котором дыхательный воздушный поток блокируется механическим перекрытием дыхательных путей на уровне гортани, но при этом сохраняются дыхательные движения грудных мышц и диафрагмы. Синдром центрального апноэ — явление повторяющихся в течение сна полных или частичных остановок дыхания на 10–15 с, сопряженных с отсутствием сокращений торакоабдоминальной дыхательной мускулатуры из-за прекращения поступления управляющих сигналов из дыхательного центра (Javaheri, 2013). Явления центрального апноэ очень не однородны по этиологии и сложны в изучении. Несмотря на то что эпизоды центрального апноэ почти всегда обнаруживаются в результате проведения полисомно-

графических исследований как у пациентов с различными расстройствами сна, так и у здоровых людей, до сих пор не существует единого мнения насчет того, является ли центральное апноэ патологическим явлением, с которым следует бороться, или же это адаптивная, нормальная реакция организма. Периодически публикуются дебаты между сторонниками (Gay, 2008; Javaheri, 2018) и противниками (Mallhotra, 2008; Naughton, 2018) целенаправленного лечения центрального апноэ.

Явление центрального апноэ описано и у лабораторных животных как в моделях патологических состояний, таких как болезни сердца, эпилепсии и других (Koo et al., 2010), так и у здоровых крыс (Sato et al., 1990), мышей (Nakamura et al., 2003), кошек (McGinty et al., 1979) и собак (Davis et al., 2013). Специально для исследования этого феномена были созданы линии мышей с увеличенной вероятностью и частотой появления центрального апноэ (Joseph et al., 2002; Durand et al., 2005; Stettner et al., 2007).

Нами изучение феномена сна ведется в направлении дальнейшей разработки висцеральной теории сна (Пигарев, 2013). В основе этого подхода лежит предположение, что во время сна отделы центральной нервной системы и в первую очередь все зоны коры больших полушарий, переключаются на обработку сигналов, поступающих от висцеральных систем организма с целью диагностики их текущего состояния и выработки комплекса действий, направленных на поддержание их нормальной работоспособности. В рамках такого подхода остановки дыхания во время сна, осуществляемые по команде из центральной нервной системы, скорее могли бы рассматриваться не как явления патологические, а как действия, направленные на поддержание работоспособности сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Цель данной работы – углубленное изучение характеристик явления центрального апноэ во сне у здоровых кошек с использованием расширенного комплекса регистрируемых вегетативных показателей.

МЕТОДИКА

Исследование проводили на двух здоровых взрослых кошках, в условиях длительных хронических экспериментов с использованием методики безболезненной фиксации головы (Noda et al., 1971) с последующими модификациями (Pigarev, Rodionova, 1998; Pigarev et al., 2009).

Подготовка животных для эксперимента. При проведении операций в качестве премедикации животному вводили внутримышечно раствор препарата “Ксила” в дозе 0.15 мл на 1 кг. Для основного наркоза использовали раствор Золетила в концентрации 20 мг/мл. Для первого внутримышечного введения использовали 0.3 мл на кг веса животного. Далее внутримышечные инъекции того же раствора в объеме не более 0.5 мл проводили по мере необходимости.

Операции проводили в два этапа. На первом этапе на череп кошки устанавливали кольцевую рамку из акриловой пластмассы на арматуре из тонкой стальной проволоки, со съемным купольным шлемом из нержавеющей стали. Рамку использовали для безболезненной фиксации головы кошки и для укрепления на ней микроманипуляторов для перемещения микроэлектродов. На втором этапе, обычно не ранее чем через месяц после первого, проводили имплантацию фистулы желудка и регистрирующих электродов в стенки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Процедура сбора данных. Для записи полисомнограмм кошку помещали в станок, где ее голову жестко закрепляли. Однако все тело кошки оставалось свободно подвижным и кошка легко могла принять удобное для нее положение и менять его по мере надобности. После появления

первых признаков развития сна основание станка поднимали, чтобы кошка могла перейти в лежащее положение. Приучение животных к станку обычно занимало от одной до двух недель.

В экспериментах регистрировали следующие параметры.

– Электроэнцефалограмму (ЭЭГ), регистрируемую от двух эпидуральных макроэлектродов, расположенных симметрично над правым и левым полушариями в затылочно-височной области. Общим референтным электродом был винтик, вкрученный около средней линии в кость черепа в максимально доступной затылочной части черепа. Этот же винтик использовали для заземления животного и как один из электродов для регистрации активности сердца.

– Характер дыхания; на одном канале записывали движения грудных мышц, а на втором канале дыхательный воздушный поток.

– Электрокардиограмму (ЭКГ) от электрода, помещенного через фистулу во внутреннюю полость желудка, и от винтика, вкрученного в череп кошки около медиального шва в затылке.

– Движения глаз с использованием инфракрасного окулометра.

– Миоэлектрическую активность желудка и двенадцатиперстной кишки от электродов, вводимых в полость этих органов через фистулу, имплантированную в стенку желудка.

– Температуру мозга и тела (измеряемые термомпарами, одну из которых помещали в супрадуральное пространство, а вторую – через фистулу во внутреннюю полость желудка).

– Локальные медленные потенциалы и нейронную активность лобнотемennых отделов соматосенсорной коры записывали биполярными вольфрамовыми микроэлектродами с расстоянием между кончиками ~300 микрон и с сопротивлением ~1 МОм на частоте 1 кГц, погружаемыми в правое и левое полушария, симметрично относительно центральной оси, в точки с координатами AP +19.5 и латеральностью 7.5 мм.

Импульсную активность нейронов записывали с частотой оцифровки 10 кГц; остальные показатели – 200 Гц. Полоса пропускания фильтров для каналов регистрации импульсной активности нейронов 0.3–2000 Гц, для каналов регистрации медленной висцеральной активности и ЭЭГ 0.3–70 Гц.

Параллельно проводили видеозапись кошки, позволяющую оценить ее фактическое поведение и связать его с картиной изменений регистрируемых параметров полисомнограмм. Запись вели в программе LabChart (ADInstrument, Australia); фрагменты, содержащие эпизоды остановки дыхания, анализировали в программной среде Spike2 (CED, GB).

АНАЛИЗ ДАННЫХ

В программе LabChart просматривали полисомнограммы и видеозапись кошки на предмет наличия центральных остановок дыхания во сне (остановка дыхательного потока и прекращение движений грудной мускулатуры, не менее чем на 5 с) и фиксировали продолжительность таких эпизодов апноэ. Обнаруженные фрагменты сна с участками центрального апноэ сохраняли в виде отдельных файлов и экспортировали в формат, пригодный для чтения и для дальнейшего анализа в программной среде Spike2. В сохраненном фрагменте, на канале записи ЭКГ, маркировали моменты R зубцов электрокардиограммы по автоматически выделенным QRS-комплексам. Затем строили кривую зависимости частоты сердечных сокращений от времени (кривая вариабельности сердечного ритма). В отдельных случаях вручную размечали моменты максимумов на кривой частоты сердечного ритма, и эти точки использовали как триггеры для получения усредненной картины других регистрируемых параметров. Эта процедура представлена более подробно при описании полученных результатов.

С использованием программы Spike2 из канала записи мультинейронной активности выделяли по форме и маркировали спайки одиночных нейронов. Для отдельных нейронов получали кривые изменения во времени частоты их импульсных разрядов.

По видеозаписи, картине ЭЭГ и характеру движений глаз выделяли фрагменты бодрствования, медленного или быстрого сна.

Все действия в ходе экспериментов соответствовали международным стандартам по обращению с лабораторными животными — Guidelines for the Care and Use of Animals (Zimmermann, 1987) и Хельсинкской Декларации по этическим принципам для медицинских исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Были проанализированы результаты 73 экспериментов, проведенных на двух животных. На первом животном было проведено 62, а на втором животном 11 опытов. В 56 опытах на одной кошке и в 10 опытах на второй были обнаружены эпизоды центрального апноэ. На первой кошке было проанализировано 293 таких эпизода, а на второй — 71 эпизод.

Центральные остановки дыхания длительностью от 5 до 15 с были отмечены в стадиях медленного и быстрого сна, а также в переходных между стадиями состояниях. На рис. 1 приведен пример записи, содержащей один эпизод центрального апноэ у кошки, зарегистрированный в переходный период от быстрого к медленному сну. Время остановки дыхания отмечено двумя вертикальными линиями. Видно, что на время остановки

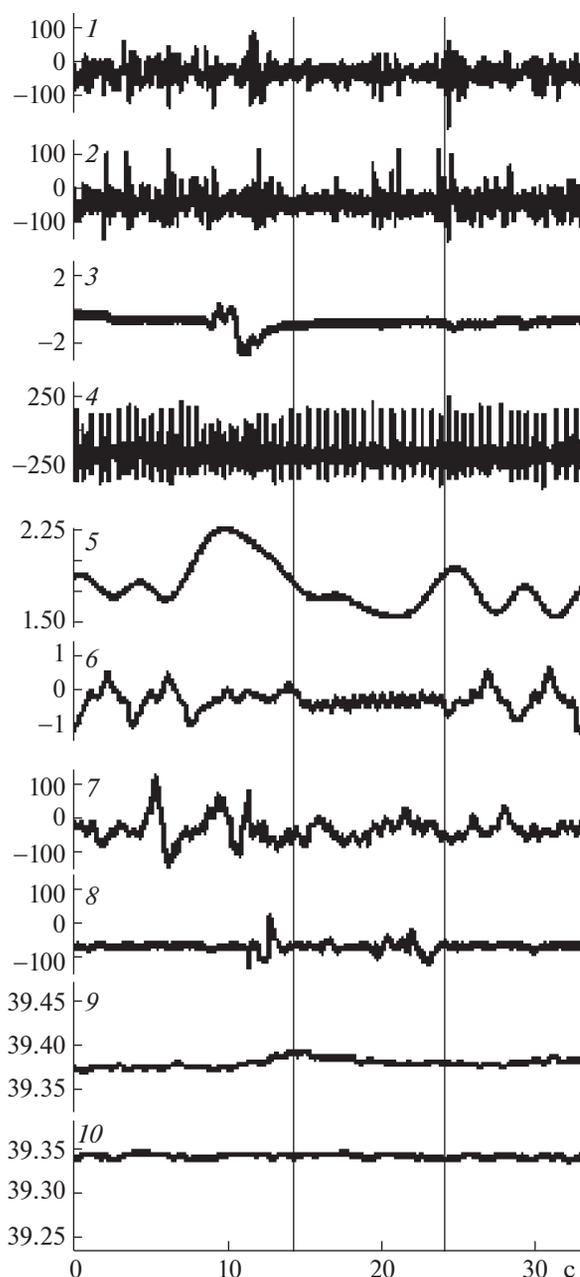


Рис. 1. Комплекс центрального апноэ длительностью 12 с (отмечен двумя вертикальными линиями).

1 — ЭЭГ (правое полушарие), μV ; 2 — ЭЭГ (левое полушарие), μV ; 3 — вертикальная составляющая движений глаз, град.; 4 — ЭКГ, μV ; 5 — кривая числа сердечных сокращений в секунду; 6 — дыхательный воздушный поток в усл. ед.; 7 — миоэлектрическая активность желудка, μV ; 8 — миоэлектрическая активность двенадцатиперстной кишки, μV ; 9 — температура мозга, $^{\circ}\text{C}$; 10 — температура тела, $^{\circ}\text{C}$. Горизонтальная ось — время, с.

дыхания прекращались движения глаз (канал 3). За 10 с до остановки дыхания резко возрастала частота сердечных сокращений (до 2.25 ударов в секунду). Учащение сердцебиения видно непосредственно как на записи ЭКГ, (канал 4), так и по кривой вариабельности сердечного ритма (ка-

Таблица 1. Характеристики комплексов центрального апноэ для разных стадий сна у одной кошки

Параметр	Переходное состояние	Быстрый сон	Медленный сон	Сумма по всем состояниям
Количество эпизодов апноэ	183 (62.4%)	63 (21.5%)	47 (16%)	293(100%)
Средняя продолжительность, с	9.8 ± 2.26	9 ± 2.58	9.9 ± 2.49	9.7 ± 2.37
Величина изменения температуры тела, $^{\circ}\text{C}$	-0.03 ± 0.11	-0.01 ± 0.08	-0.04	-0.03 ± 0.09
Величина изменения температуры мозга, $^{\circ}\text{C}$	-0.06 ± 0.13	-0.08 ± 0.13	-0.13	-0.09 ± 0.13
Отсутствие движений глаз	105	37	33	175
Наличие изменений моторики желудка	115	33	34	182

нал 5). После остановки дыхания частота сердечных сокращений падала в 2 раза до 1.5 ударов в секунду. В течение 10 с отсутствовал дыхательный

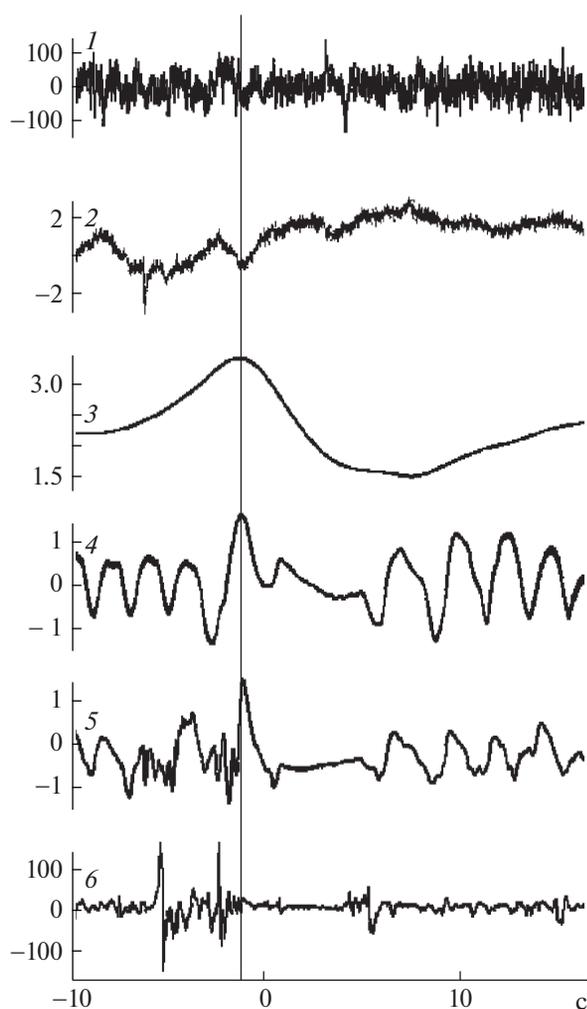


Рис. 2. Картина девяти эпизодов центрального апноэ, усредненных по моменту максимума на кривых частоты сердечного ритма (вертикальная линия).

1 – ЭЭГ (правое полушарие), μV ; 2 – вертикальная составляющая движений глаз, град.; 3 – кривая числа сердечных сокращений в секунду; 4 – дыхательный воздушный поток в усл. ед.; 5 – регистрация движений дыхательной мускулатуры, в усл. ед.; 6 – миоэлектрическая активность желудка, μV ; Горизонтальная ось – время, с.

воздушный поток (канал 6). Одновременно с началом апноэ останавливалась миоэлектрическая активность желудка (канал 7) и постепенно пропадали спайк = потенциалы в миоэлектрической активности кишечника (канал 8). Небольшие изменения температуры мозга (канал 9) и тела (канал 10) в периоды, окружающие остановки дыхания, не превышали десятые доли градуса и происходили достаточно медленно. Заметить их на небольшом участке записи, представленном на рисунке, практически невозможно. Эти каналы даны только для демонстрации полного перечня регистрируемых параметров.

В таблице 1 для каждой стадии сна представлены данные о количестве и длительности эпизодов апноэ и об изменениях других висцеральных показателей животного в период остановки дыхания. Этот анализ на данный момент проведен для одной кошки. Изменение температуры оценивали относительно температуры в начале данного эпизода сна, или от температуры в конце предыдущего эпизода центрального апноэ. Обычно эти изменения не превосходили 0.3°C .

Из таблицы видно, что наибольшее число остановок дыхания наблюдалось в переходные периоды между медленным и быстрым сном (в данном случае не учитывалось направление переходного периода). Продолжительность центрального апноэ практически не различалась для разных фаз сна.

В файлах, содержащих эпизоды центрального апноэ, анализировали изменения частоты сердечного ритма, сопровождающие остановки дыхания, по алгоритму, описанному в методике. В каждом случае за 10 с до начала остановки дыхания частота сердечных сокращений значительно увеличивалась, к моменту начала апноэ снижалась в 1.5–2 раза и оставалась на низком уровне до первого вдоха (рис. 1).

Для девяти фрагментов сна, содержащих несколько эпизодов центральных апноэ, вручную размечали максимумы на кривой частоты сердечного ритма, и эти точки использовали как триггеры для получения усредненной картины других регистрируемых параметров.

Такая процедура усреднения, результат которой для одного эксперимента показан на рис. 2,

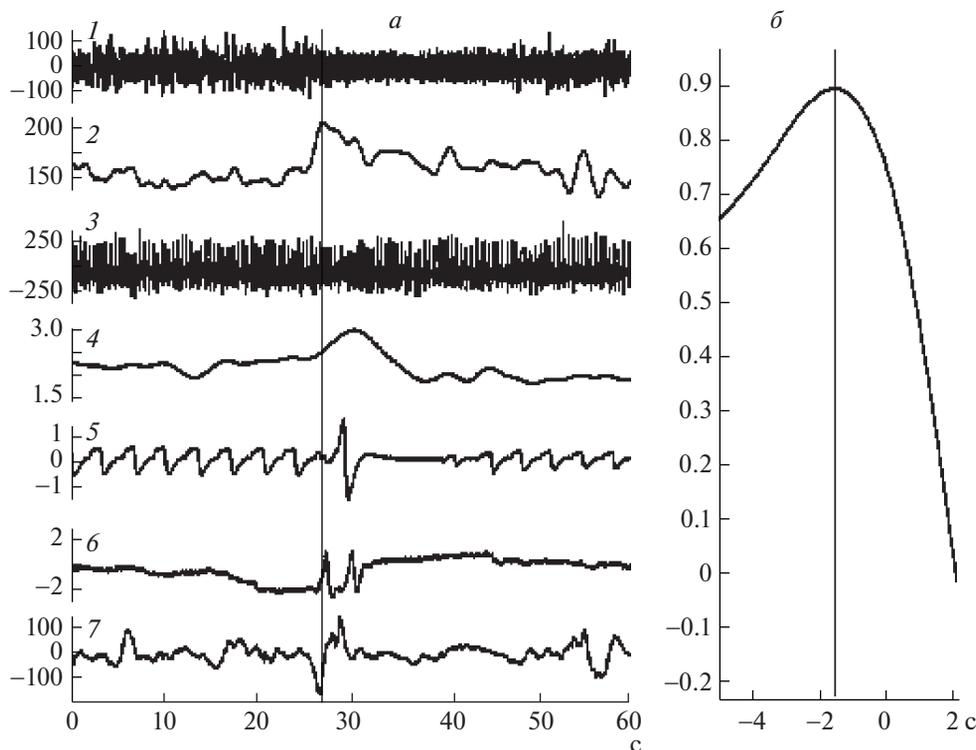


Рис. 3. На фрагменте *а* – результат обработки нейронной активности во время эпизода центрального апноэ. Цифрами обозначены каналы регистрации.

1 – ЭЭГ, μV ; 2 – кривая зависимости частоты импульсации нейрона соматосенсорной коры кошки от времени в спайках в секунду. Вертикальная линия показывает момент максимума на этой кривой; 3 – ЭКГ, μV ; 4 – кривая числа сердечных сокращений в секунду; 5 – воздушный дыхательный поток в усл. ед.; 6 – вертикальная составляющая движения глаз в градусах; 7 – миоэлектрическая активность желудка, μV . Горизонтальная ось – время, с. На фрагменте *б* – результат проведения кросс-корреляции кривых, отражающих частоту сердечного ритма (канал 4) и частоту импульсации нейрона коры (канал 2). Горизонтальная ось – время, с. Вертикальная ось – коэффициент корреляции. Тонкая вертикальная линия показывает момент максимума на кривой корреляции.

продемонстрировала значительную синхронизацию ритма дыхания перед апноэ с работой сердца, а также поражающую типичность и единообразие комплексов центрального апноэ, проявляющиеся в сохранении четкости исходных конфигураций, несмотря на процедуру усреднения. Это позволяет думать о существовании некоторой центральной, вероятно формируемой на уровне коры мозга, нейронной программы, управляющей реализацией этого процесса. В пользу такого заключения свидетельствуют и первые результаты пилотного исследования, проведенного пока лишь в трех экспериментах. Был проведен анализ импульсной активности нейронов соматосенсорной коры, стимуляция которой в бодрствовании вызывала движение передней контралатеральной конечности. В исследовании Лавровой с соавт. (Лаврова и др., 2019) было показано, что активность нейронов в этом отделе коры оказывается связанной с активностью сердца во время сна.

Мы же обнаружили для нейронов этой зоны коры активацию, опережающую появления центрального апноэ и взаимосвязанную с возрастанием частоты сердцебиений (рис. 3, *а*). На рисунке *б* приведен результат кросс-корреляции кривой частоты импульсации коркового нейрона (канал 2) и кривой variability сердечного ритма (канал 4) в период остановки дыхания. Как видно, оба явления в значительной мере связаны между собой (коэффициент корреляции около 0.9), причем максимум коррелограммы сдвинут влево от нуля на 1.5 с, что в данном случае свидетельствует о том, что увеличение активности коркового нейрона опережало рост частоты сердцебиений. Это позволяет говорить о вероятном формировании команды на координированную остановку дыхания и на изменения в режимах работы прочих висцеральных систем на корковом уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе были выявлены и описаны эпизоды центрального апноэ, постоянно присутствующие во сне здоровых взрослых кошек. Частота встречаемости центрального апноэ и вовлеченность многих систем организма в этот процесс позволяют предполагать нормальность этого явления. В контексте висцеральной теории сна комплекс висцеральных реакций, сопровождающих центральные остановки дыхания, скорее можно рассматривать как адаптивное поведение, направленное на диагностику состояния и на восстановление работоспособности систем жизнеобеспечения организма.

При обсуждении возможной функциональной нагрузки комплексов центрального апноэ обращает на себя внимание то, что в эти периоды времени меняются режимы работы органов, нормальная активность которых связана с механическими смещениями в пространстве — сердцебиениями, движениями желудка, перистальтикой кишечника. Это приводит к появлению интервалов их полной неподвижности. Причем это относится не только к деятельности сердечно-сосудистой системы, тесно связанной с дыхательной, но и к моторной активности желудочно-кишечного тракта. Такое “замирание” этих органов потенциально позволяет управляющим центрам получать моментальную информацию об их внутреннем состоянии в строго одинаковых и воспроизводимых условиях, что может быть важно для диагностики их работоспособности.

Работа частично поддержана грантом РФФИ 16-04-00413.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Лаврова В.Д., Бусыгина И.И., Пигарев И.Н. Отражение работы сердца в электроэнцефалограмме кошек в периоды медленного сна. *Сенсорные системы*. 2019. V. 33. № 1. P.
- Пигарев И.Н. Висцеральная теория сна. *Журн. высш. нервн. деят.* 2013. Т. 63. № 1. С. 86–104.
- Davis E.M., O'Donnell C.P. Rodent models of sleep apnea. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2013. V. 4. № 5. P. 403–405.
- Durand E., Dauter S., Pattyn A., Gaultier C., Goridis C., Gallego J. Sleep-disordered breathing in newborn mice heterozygous for the transcription factor Phox2b. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005. V. 172. P. 238–243.
- Gay P.C. Complex sleep apnea: it really is a disease. *J. Clin. Sleep Med*. 2008. V. 15. № 5. P. 403–405.
- Javaheri Sh., Dempsey J.A. Central sleep apnea. *Comprehensive Physiology*. 2013. V. 3. № 1. P. 141–163.
- Javaheri Sh., Brown L.K., Khayat R.M. CON: Persistent Central Sleep Apnea/Hunter-Cheyne-Stokes Breathing, Despite Best Guideline-Based Therapy of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction, Is Not a Compensatory Mechanism and Should Be Suppressed. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2018. V. 14. № 6. P. 915–921.
- Joseph V., Pequignot J.M., Van Reeth O. Neurochemical perspectives on the control of breathing during sleep. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2002. V. 130. P. 253–263.
- Koo B.B., Strohl K.P., Gillombardo C.B., Jacono. F.J. Ventilatory Patterning in a mouse model of stroke. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 2010. V. 172. № 3. P. 129–135.
- Malhotra A., Bertisch S., Wellman A. Complex sleep apnea: it isn't really a disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2008. V. 4. № 5. P. 406–408.
- McGinty D.J., London M.S., Baker T.L., Stevenson M., Hoppenbrouwers T., Harper R.M., Serman M.B., Hodgman J. Sleep apnea in normal kittens. *Sleep*. 1979. V. 1. № 4. P. 393–412.
- Nakamura A., Fukuda Y., Kuwaki T. Sleep apnea and effect of chemostimulation on breathing instability in mice. *Journal of Applied Physiology*. 2003. V. 94. № 2. P. 525–532.
- Naughton M.T. PRO: Persistent Central Sleep Apnea/Hunter-Cheyne-Stokes Breathing, Despite Best Guideline-Based Therapy of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction, Is a Compensatory Mechanism and Should Not Be Suppressed. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018. V. 14. № 6. P. 915–921.
- Noda H., Freeman R.B., Gies B., Creutzfeldt O.D. Neural responses in the visual cortex of awake cats to stationary and moving targets. *Experimental brain research*. 1971. V. 12. P. 389–405.
- Pigarev I.N., Rodionova E.I. Two visual areas located in the middle suprasylvian gyrus (cytoarchitectonic field 7) of the cat's cortex. *Neuroscience*. 1998. V. 85. № 3. P. 717–732.
- Pigarev I.N., Saalman Y.B., Vidyasagar T.R. A minimally invasive and reversible system for chronic recordings from multiple brain sites in macaque monkeys. *J. Neurosci. Methods*. 2009. V. 181. № 2. P. 151–158.
- Sato T., Saito H., Seto K., Takatsuji H. Sleep apneas and cardiac arrhythmias in freely moving rats. *American Journal of Physiology* 1990. V. 259. P. R282–R287.
- Stettner G.M., Huppke P., Brendel C., Richter D.W., Gartner J., Dutschmann M. Breathing dysfunctions associated with impaired control of postinspiratory activity in Mecp2-/y knockout mice. *Journal of Physiology*. 2007. V. 579. P. 863–876.
- Zimmermann M. Ethical principles for the maintenance and use of animals in neuroscience research. *Neuroscience Lett*. 1987. V. 73. № 1. P. 1.

Polysomnographic study of central sleep apnea in cats

A.V. Limanskaya^{a,b#}, I.I. Busygina^c, V.D. Lavrova^a, and I.N. Pigarev^a

^a Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute) RAS, 127051 Moscow, Bolshoy Karetny per. 19, Russia

^b Lomonosov Moscow State University, faculty of Biology, 119234 Moscow, Lenin Hills, 1, build 12, Russia

^c Pavlov Institute of Physiology RAS, 199034 Saint-Petersburg, Makarov nab., 6, Russia

[#]E-mail: limasha16@yandex.ru

Central sleep apnea syndrome is a reduction or a cessation of breathing during sleep induced by the command of breathing center (in brain stem) to the muscles. The issue whether Central Sleep Apnea is a pathological event that should be suppressed or it is an adaptive reaction of an organism is still actual. In the polysomnographic studies included EEG, ECG, Eye movements, air flow, stomach and duodenum myoelectric activity, temperature of brain and body in normal cats we often observed episodes of Central Sleep Apnea. The absence of breathing (for 9–13 seconds) generally performs in REM-sleep and in the transition states (from Slow-wave to REM sleep). All episodes of apnea were followed by stereotypic complex of reactions of all parameters recorded in our study. In the context of investigated visceral theory of sleep this complex of events followed the Central Apnea most likely is coordinated physiological adaptive function important for the re-covering of organism.

Key words: sleep, visceral theory of sleep, polysomnography, sleep-related breathing disorders, central sleep apnea

REFERENCES

- Lavrova V.D., Busygina I.I., Pigarev I.N. Otrazhenie raboti serdca v electroencefalogramme coschek v periodi medlennogo sna. [Heartbeat-evoked responses on EEG in slow wave sleep in cats]. *Sensornye sistemy* [Sensory Systems]. 2019. V. 33. N. 1. P. (in Russian).
- Pigarev I.N. Visceral'naya teoriya sna. [The visceral theory of sleep]. *Zhurnal Vysshii Nervnoi Deiatelnosti Im I.P. Pavlova*. [I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity] 2013; V. 63. № 1. P. 86–104 (in Russian).
- Davis E.M., O'Donnell C.P. Rodent models of sleep apnea. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2013. V. 4. № 5. P. 403–405.
- Durand E., Dauter S., Pattyn A., Gaultier C., Goridis C., Gallego J. Sleep-disordered breathing in newborn mice heterozygous for the transcription factor Phox2b. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005. V. 172. P. 238–243.
- Gay P.C. Complex sleep apnea: it really is a disease. *J. Clin. Sleep Med*. 2008. V. 15. № 5. P. 403–405.
- Javaheri S., Dempsey J.A. Central sleep apnea. *Comprehensive Physiology*. 2013. V. 3. № 1. P. 141–163.
- Javaheri S., Lee K. Brown M., & Rami Khayat M. CON: Persistent Central Sleep Apnea/Hunter-Cheyne-Stokes Breathing, Despite Best Guideline-Based Therapy of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction, Is Not a Compensatory Mechanism and Should Be Suppressed. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018. V. 14. № 6. P. 915–921.
- Joseph V., Pequignot J.M., Van Reeth O. Neurochemical perspectives on the control of breathing during sleep. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2002. V. 130. P. 253–263.
- Koo B.B., Strohl K.P., Gillombardo C.B., Jacono F.J. Ventilatory Patterning in a mouse model of stroke. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 2010. V. 172. № 3. P. 129–135.
- Malhotra A., Bertisch S., Wellman A. Complex sleep apnea: it isn't really a disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2008. V. 4. № 5. P. 406–408.
- McGinty D.J., London M.S., Baker T.L., Stevenson M., Hoppenbrouwers T., Harper R.M., Serman M.B., Hodgman J. Sleep apnea in normal kittens. *Sleep*. 1979. V. 1. № 4. P. 393–412.
- Nakamura A., Fukuda Y., Kuwaki T. Sleep apnea and effect of chemostimulation on breathing instability in mice. *Journal of Applied Physiology*. 2003. V. 94. № 2. P. 525–532.
- Naughton Matthew T. PRO: Persistent Central Sleep Apnea/Hunter-Cheyne-Stokes Breathing, Despite Best Guideline-Based Therapy of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction, Is a Compensatory Mechanism and Should Not Be Suppressed. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018. V. 14. № 6. P. 915–921.
- Pigarev I.N., Rodionova E.I. Two visual areas located in the middle suprasylvian gyrus (cytoarchitectonic field 7) of the cat's cortex Neuroscience. 1998. V. 85. № 3. P. 717–732.
- Pigarev I.N., Saalman Y.B., Vidyasagar T.R. A minimally invasive and reversible system for chronic recordings from multiple brain sites in macaque monkeys. *J. Neurosci. Methods*. 2009. V. 181. № 2. P. 151.
- Sato T., Saito H., Seto K., Takatsuji H. Sleep apneas and cardiac arrhythmias in freely moving rats. *American Journal of Physiology*. 1990. V. 259. P. R282–R287.
- Serman M.B., Hodgman J. Sleep apnea in normal kittens. *Sleep*. 1979. V. 1. № 4. P. 393–412.
- Stettner G.M., Huppke P., Brendel C., Richter D.W., Gartner J., Dutschmann M. Breathing dysfunctions associated with impaired control of postinspiratory activity in Mecp2-/-y knockout mice. *Journal of Physiology*. 2007. V. 579. P. 863–876.
- Zimmermann M. Ethical principles for the maintenance and use of animals in neuroscience research. *Neuroscience Lett*. 1987. V. 73. № 1. P. 1.