

<https://doi.org/10.36425/rehab63225>

Циркадианные ритмы и хроническое нарушение сознания

М.М. Канарский, М.В. Штерн, И.С. Воробьева, К.М. Горшков, Т.Н. Крылова, М.М. Горлачев, В.В. Гудожникова, П.М. Копылов, Ф.Б. Мирзаев, И.В. Борисов, Ю.Ю. Некрасова

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Российская Федерация

Среди возможных точек терапевтического воздействия и прогнозирования исхода у пациентов в вегетативном состоянии и состоянии малого сознания все большее внимание привлекает анализ циркадианных ритмов, таких как цикл сон–бодрствование, секреция мелатонина, тренды температуры, показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений. В обзоре проанализированы результаты исследований суточного ритма у пациентов с хроническим нарушением сознания, выполнена оценка возможных ограничений применения стандартных методов, предложена концепция оценки цикла сон–бодрствование, а также роли вероятных экзогенных факторов, нарушающих циркадианные ритмы в условиях реанимации. По результатам исследования сделан вывод, что полноценная реализация реабилитационного потенциала нуждается в разработке методов оценки циркадианных ритмов на основе многокомпонентного подхода, включающего суточное мониторирование с использованием актиграфии для более точного выявления цикла активности–покоя; видеомониторинг орофасциальной области для повышения надежности окулографической оценки и выявления скрытых паттернов; анализ температурной кривой, уровня мелатонина, тиреотропного гормона, кортизола, а также экзогенных факторов. Необходимо использование полученных сведений в терапевтических, прогностических, диагностических и реабилитационных целях.

Ключевые слова: вегетативное состояние; состояние минимального сознания; циркадианные ритмы; сон; мелатонин; температура.

Для цитирования: Канарский М.М., Штерн М.В., Воробьева И.С., Горшков К.М., Крылова Т.Н., Горлачев М.М., Гудожникова В.В., Копылов П.М., Мирзаев Ф.Б., Борисов И.В., Некрасова Ю.Ю. Циркадианные ритмы и хроническое нарушение сознания. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(4):340–347. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63225>

Поступила: 12.03.2021 Принята: 01.11.2021 Опубликовано: 23.11.2021

Circadian Rhythms and Chronic Consciousness

М.М. Kanarskiy, M.V. Stern, I.S. Vorobieva, K.M. Gorshkov, T.N. Krylova, M.M. Gorlachev, V.V. Gudozhnikova, P.M. Kopylov, F.B. Mirzaev, I.V. Borisov, Yu.Yu. Nekrasova

Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow region, Russian Federation

Among the possible points of therapeutic action and predicting the outcome in patients in a vegetative state and minimally conscious state, the analysis of circadian rhythms, such as the sleep-wake cycle, melatonin secretion, temperature trends, heart rate, and blood pressure, attracts more and more attention. In this review, we analyzed studies on circadian rhythms in patients with chronic disorders of consciousness, assessed the possible limitations of standard methods, proposed a concept for the development of an assessment of the sleep-wake cycle, and assessed the role of exogenous factors that are likely to be involved in the disturbance of circadian rhythms in intensive care units. Based on the results of the study, we came to the conclusion that for the full realization of the rehabilitation potential, it is necessary to develop methods for assessing circadian rhythms based on a multicomponent approach, including 24-hour monitoring using actigraphy for more accurate identification of the rest-activity cycle, video monitoring of the orofascial area to increase the reliability of oculographic assessment and revealing hidden patterns, analysis of the temperature curve, the level of melatonin, TSH, cortisol, as well as exogenous factors. It is necessary to use the information obtained for therapeutic, prognostic, diagnostic and rehabilitation purposes.

Keywords: vegetative state; state of minimal consciousness; circadian rhythms; sleep; melatonin; temperature.

For citation: Kanarskiy MM, Stern MV, Vorobieva IS, Gorshkov KM, Krylova TN, Gorlachev MM, Gudozhnikova VV, Kopylov PM, Mirzaev FB, Borisov IV, Nekrasova YuYu. Circadian Rhythms and Chronic Consciousness. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(4):340–347. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63225>

Received: 12.03.2021 Accepted: 01.11.2021 Published: 23.11.2021

Обоснование

Хроническое нарушение сознания (ХНС), вбирающее в себя такие клинические состояния, как вегетативное (ВС) и минимальное сознание (СМС), как правило, развивается после комы и проявляется полным или почти полным отсутствием признаков целенаправленного поведения на фоне бодрствования [1]. Чаще всего ВС/СМС наступают в результате черепно-мозговых травм, гипоксии, сосудистых катастроф. Персистирующим (хроническим) состоянием традиционно считается ВС, которое продолжается более 1 мес. Применение термина «перманентное ВС» к пациентам с ХНС в настоящее время ставится под сомнение [2, 3]. СМС представляет собой состояние тяжело нарушенного сознания, при котором имеются минимальные, но определенные поведенческие доказательства осознания себя и окружающей действительности [4, 5]. Одни из важных признаков, отличающих ВС от комы, — появление у пациента с ХНС цикла сон–бодрствование [6], что позволяет выделить циркадианные ритмы и в частности сон как мишени для терапевтического воздействия и прогностического анализа.

Цикл сон–бодрствование — самое заметное проявление циркадианных ритмов, подразумевающих внутрисуточные колебания, направленные на адаптацию организма к изменяющимся условиям окружающей среды [7, 8]. Регуляция циркадианных ритмов осуществляется центральными часами в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, в нейронах которого работает главный молекулярный осциллятор организма, имеющий в основе транскрипционно-трансляционный механизм [7–9]. Свет является ведущим сигналом для супрахиазматического ядра, т. к. регулирует его активность. Большинство эфферентных проекций от супрахиазматического ядра направляются в другие ядра гипоталамуса, продуцирующие либерины и статины, в преоптическую зону, регулирующую термогенез, а также к вегетативной нервной системе [10, 11]. Таким образом, супрахиазматическое ядро синхронизирует работу организма, адаптируя его к изменяющимся внешним условиям. Разобщение связи между супрахиазматическим ядром и периферическими осцилляторами может стать причиной серьезных соматических и неврологических расстройств [12, 13]. Так, показано, что у пациентов с низким уровнем сознания снижены суточные пики секреции гормонов, что говорит о десинхронизации циркадианных ритмов [4, 14].

Синхронизации ритмов способствуют как целостность нервных связей, так и гуморальные факторы. Среди последних немаловажную роль

Список сокращений

АД — артериальное давление
ВС — вегетативное состояние
СМС — состояние минимального сознания
ХНС — хроническое нарушение сознания
ЧСС — частота сердечных сокращений

играет мелатонин. Меланопсинсодержащие клетки сетчатки реагируют на уровень освещенности, далее сигнал через ретиногипоталамический тракт попадает в супрахиазматическое ядро и через ствол в эпифиз — железу, тактово секретирующую мелатонин. Исходя из этого, мелатонин видится надежным маркером циркадианных колебаний [15, 16]. В опубликованных на эту тему работах отмечено значительное снижение секреции мелатонина у пациентов с ХНС в ночное время по сравнению со здоровыми добровольцами [17, 18].

Помимо оценки мелатонина при анализе циркадианных ритмов особое внимание необходимо уделять циклу сон–бодрствование, адекватное течение которого зависит от множества факторов [19]. У пациентов с ХНС оценка данного цикла сопряжена с рядом трудностей, вызванных структурно-функциональными изменениями в центральной нервной системе [19, 20], что существенно снижает прогноз в отношении реабилитационного потенциала, в частности не позволяет оценить опосредованные сном нарушения обмена веществ, модуляцию иммунной системы, гормонального статуса, а также репаративный потенциал и другие функциональные особенности, характерные для каждой фазы цикла. Реализация репаративных, анаболических, иммуномодулирующих и ряда других процессов, сопряженных со сном, во многом зависит от наличия характерных для человека паттернов, таких как консолидация, продолжительность, быстрый и медленный сон [21, 22].

Наиболее важными и информативными в клинической практике для оценки целостности внутрисуточных ритмов, помимо секреции мелатонина и цикла сон–бодрствование, выступают суточные ритмы температуры тела, вариабельность артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [23].

В нашей статье мы хотим показать важность исследования различных циркадианных ритмов, особенности их течения, влияние на прогноз, терапевтическое значение, способы их нормализации у пациентов с ХНС; провести обзор, по нашему мне-

нию, наиболее значимых работ в этом направлении. Для этих целей мы провели поиск по ключевым словам в их взаимной комбинации в рамках поисковой системы PubMed: «циркадианные ритмы», «вегетативное состояние», «хроническое нарушение сознания», «минимальное сознание», «сон», «мелатонин», «температура», «артериальное давление».

Комплексная оценка циркадианной ритмичности у пациентов с хроническим нарушением сознания Сон у пациентов с нарушением сознания

Проводя анализ циркадианных ритмов, начнем с цикла сон–бодрствование, которому посвящено наибольшее количество исследований среди пациентов с низким уровнем сознания. Основные результаты, согласно литературным данным открытой печати, сведены в таблицу.

Рядом авторов установлена связь между наличием паттернов сна, близких к нормальным, и благоприятной динамикой уровня сознания. Анализируя вышеуказанные работы, стоит отметить, что единого мнения между научными коллективами в отношении наличия и интерпретации характер-

ных графоэлементов для фаз и стадий сна достигнуто не было. Так, в работах Rossi Sebastiano и соавт. (2018) [24], E. Landsness и соавт. (2011) [25], M. Isono (2002) [26] паттерны сна высокочастотного ряда, такие как веретена и быстроеволновая активность REM-сна, встречались значительно реже, чем в исследованиях Urszula Malinowska и соавт. (2013) [27], Y. Pavlov и соавт. (2017) [28], I. Mertel и соавт. (2020) [29]. Данные расхождения могут быть вызваны различной продолжительностью мониторинга, отсутствием дифференцировки в группе СМС, преобладанием одной этиологической группы над другой, а также методикой оценки полисомнографических данных. Только в одной работе было проведено полноценное суточное мониторирование с использованием дополнительного способа контроля цикла активности–покоя — видеофиксации области лица. В этом исследовании I. Mertel и соавт. (2020) [29] анализировали данные видеомониторинга у 16 пациентов в ВС и 16 пациентов в СМС. Сообщалось, что пациенты в ВС и СМС около 50% времени суток проводят с закрытыми глазами, причем для пациентов в СМС более характерен ночной сон, а для пациентов в ВС — дневной.

Таблица. Основные результаты исследования сна у пациентов с нарушениями сознания

Публикация, год	Число пациентов, n	Медленный сон, чел.	Быстрый сон, чел.	Сонные веретена / К-комплексы, чел.	Нормальный (циклический) паттерн сна, чел.
D'Aleo, 1994, а	30	-	-	13	-
D'Aleo, 1994, б	20	20	20	20	20
Giubilei, 1995	10	9	9	9	9
Oksenberg, 2000	9	9	9	9	9
Oksenberg, 2001	11	-	11	-	-
Isono, 2002	12	6	Нет	Нет	8
Alekseeva и др., 2010	64	-	-	-	38
Arico и др., 2016	8	Нет	1	2 / 2	5
Arnaldi и др., 2015	20	Нет	3	17	17
Bedini и др., 2015	27	21	9	27	27
Cologan и др., 2013	10	4	3	4	3
De Biase и др., 2014	27	Нет	4	15/22	22
Forgacs и др., 2014	8	2	2	4/5	5
Landsness и др., 2011	5	Нет	Нет	Нет	Нет
Kang и др., 2014	56	-	-	24	24
Rossi Sebastiano и др., 2015	85	-	-	-	65
Urszula Malinowska и др., 2013	32	4/15	-	3/15	1/16
Rossi Sebastiano и др., 2018	49	-	3	3	-
Pavlov и др., 2017	15	9	5	10	-
Mertel и др., 2020	32	-	9/14	6/12	-

Пациенты в ВС в среднем спали 311 (\pm 184) мин, пациенты в СМС — 405 (\pm 185) мин, что меньше, чем в контрольной группе, для которой длительность сна составила 464 (\pm 98) мин [19]. Результаты данной работы в отношении снижения продолжительности сна и нарушения его консолидации, а также оценка суточной двигательной активности [30, 31] крайне полезны и могут стать наглядной основой унифицированной методики оценки цикла сон–бодрствование у пациентов с ХНС.

Температура

Анализ температурного ритма требует меньшего количества ресурсов, чем детекция остальных показателей в палате интенсивной терапии, но не менее информативен в отношении течения суточных ритмов, так как напрямую связан с главным циркадианным осциллятором и обладает наибольшей устойчивостью к различным изменениям [32]. На данный момент ему посвящено ограниченное количество исследований у пациентов с ХНС.

В исследовании Т. Bekinschtein и соавт. было выявлено, что циркадианный ритм температуры у пациентов в ВС с травматической природой поражения более амплитудно выражен, чем у пациентов с нетравматической этиологией [33], что подтверждено и в исследовании D. Cruse и соавт. [34], в котором авторы так же обнаружили связь сохранности циркадного ритма с этиологическим компонентом. Указанные работы во многом подтверждают общеизвестный факт о более благоприятной динамике в отношении уровня сознания у пациентов с травматической этиологией [35].

В других работах авторы сконцентрировались на продолжительности температурного периода. Так, М. Matsumoto и соавт. [36] выявили наличие циркадного ритма температуры у 7 из 10 пожилых пациентов с нарушением сознания, при этом у 3 пациентов циклы были либо значительно длиннее, либо короче околосуточных показателей. В исследовании С. Blume и соавт. [37] отмечен температурный период от 23,5 до 26,3 ч. Указано, что близость ритма к норме коррелировала с результатами по шкале восстановления после комы CRS-R, особенно по слуховому и двигательному показателю, что может быть использовано в прогностических и диагностических целях. Предполагается, что температура играет определяющую роль в регуляции и стабилизации цикла сон–бодрствование, а также уровня возбуждения днем, что может быть использовано для оценки максимального уровня когнитивности [37]. Предположительно, циркадианная

десинхронизация препятствует репаративным возможностям путем снижения амплитуды акрофазы, что мешает восстановлению когнитивности в периоды наибольшего возбуждения [35, 37].

Артериальное давление

У здоровых людей такие показатели, как ЧСС и АД, также подвержены циркадианным влияниям. Более высокие значения ЧСС и АД отмечаются днем, нежели ночью, что во многом обусловлено суточной вариабельностью вегетативной нервной системы. Дисфункция вегетативной нервной системы и вместе с этим снижение вариабельности суточных показателей АД и ЧСС у пациентов в ВС и СМС обусловлены во многом иммобилизационным синдромом [38]. Так, в исследовании Р. Pattoneri и соавт. [39] было показано, что у 10 пациентов в ВС после черепно-мозговых травм суточные и ночные показатели систолического АД и ЧСС были выше, чем в контрольной группе. В данной группе пациентов не наблюдалось и физиологического снижения АД. Оценка данного циркадианного ритма сопряжена с рядом трудностей, в частности с большим количеством препаратов, влияющих на АД, ЧСС, которые вынужден получать пациент; нестабильностью гемодинамики, а также сестринскими процедурами, приводящими к симпатoadреналовым реакциям [40].

Мелатонин

Исследований, касающихся содержания мелатонина у пациентов с ХНС, на данный момент только два. В первом исследовании показано, что в данной группе пациентов происходит снижение продукции мелатонина [17], во втором отмечено индуцированное светом снижение подавления мелатонина [18]. Указанное число работ сильно осложняет на данном этапе возможность оценки мелатонина как маркера суточного адаптационно-регуляторного механизма у пациентов с ХНС, однако формирует представление о нарушениях в его секреции.

Обсуждение

Начиная оценивать суточные ритмы, необходимо иметь в виду, что любые функциональные системы могут подвергаться различного рода влияниям. Факторы, воздействующие на течение циркадианных ритмов у пациентов с нарушением сознания, носят экзогенный и эндогенный характер. К экзогенным факторам в отделении интенсивной терапии относят чрезмерное воздействие на сенсорные каналы звуковой, тактильной, зрительной

модальностей. Так, даже несмотря на то, что с течением времени некоторые люди могут адаптироваться к регулярному шуму в 80 дБ, данный уровень шума обычно способен пробудить человека ото сна на любой стадии. Показано, что у пациентов в условиях реанимации снижается продолжительность глубокого и быстрого сна [41, 42]. Краткосрочные световые воздействия ночью в диапазоне 1000–1500 Люкс также не сдвигают фазу циркадианного ритма, но ведут к фрагментации сна и ухудшению его качества [8, 41]. Медицинские манипуляции с пациентом в вечернее и ночное время суток, хроническая ноцицептивная импульсация из-за пролежней, спастичности, санации, сухости во рту и других причин, приводящие к возбуждению нейронов таламуса и коры, особенно сенсомоторных ее областей, представляют еще одно препятствие для консолидации, продолжительности и углубления сна [8, 41, 42].

Эндогенные факторы, способные изменить течение циркадианного часов, заключены в структурно-функциональных изменениях, приведших пациента к ХНС. Нарушение циркадианного ритма может быть вызвано деафферентацией супрахиазматического ядра как со стороны сетчатки, так и со стороны соподчиненных структур. Опираясь на низкий уровень мелатонина, зафиксированный в исследованиях [17, 18], можно предположить дисфункцию ретиногипоталамического тракта, что, вероятно, приводит к снижению афферентации супрахиазматического ядра и, соответственно, нивелирует его влияние на соподчиненные структуры. Этим могут объясняться сглаживание температурных пиков, низкая степень консолидации сна, частичное отсутствие адаптационных изменений в сердечно-сосудистой системе, а также метаболические изменения, связанные с тиреоидными гормонами и гормонами коры надпочечников [43].

Анализ цикла сон–бодрствование также серьезно затруднен в силу наличия структурно-функционального дефицита центральной нервной системы [41, 44, 45]. Так, вызывает трудности дифференцировка дельта-волн при бодрствовании и во время сна. Редукция волн быстрого диапазона приводит к снижению возможности достоверно детектировать по особенностям корковой активности первую, вторую стадии и быструю фазу сна. А быстрые движения глаз, которые, по современным представлениям, зависят от нисходящих влияний неокортекса на стволовые структуры, замедляются или вообще исчезают, вероятно, в силу отсутствия высокочастотных ритмов.

Важность консолидированного, глубокого и адекватного по времени сна требует от нас объективного анализа и понимания патогенеза изменения данного циркадианного ритма. Можно предположить, что проблематика вышеперечисленных паттернов кроется в изменении количественного состава нейронов, вытекающем из этого снижении метаболитов, в частности аденозина, частичном отсутствии гомеостатического давления как электрической, так и нейротрансмиттерной природы, трансдегенеративных процессах в нейронах базального переднего мозга, а также минимизации участия супрахиазматического ядра в консолидации суточных ритмов активности–покоя.

В отношении объективизации оценки анализа цикла сон–бодрствование считаем важным применительно к пациентам с низким уровнем сознания сформировать методику его оценки, включив в качестве обязательного компонента именно суточный мониторинг, нацеленный на выявление фрагментации и общего времени продолжительности сна. Используя многокомпонентный подход, помимо актиграфии, видеомониторинга, пульсографии, экскурсии грудной клетки и электроэнцефалографии для отслеживания суточных ритмов, целесообразно определять также концентрации мелатонина, тиреоидного гормона, кортизола, а также температуру тела. Акрофазы в течение термогенеза коррелируют со степенью кортикальной возбудимости и, как можно предположить, с механизмами пластичности [46]. Данное предположение уже на нынешнем этапе можно использовать в качестве реабилитационной и диагностической мишени. Именно комплексная оценка циркадианной ритмичности, вероятно, позволит выявить особенности десинхронизации, которые имеют патологические последствия во многих функциональных системах, приводя к устойчивой коморбидности, напряженности иммунной системы, метаболическим нарушениям. В целом это позволит оптимизировать реабилитационный процесс и тем самым способствовать реализации реабилитационного потенциала.

Заключение

Видится вполне логичным, что циркадианные ритмы у пациентов с ХНС стали привлекать внимание многих исследовательских групп. Иммобилизация, афферентная депривация, циркадианная десинхронизация достаточно быстро сводят на нет все эффекты реанимационных мероприятий интенсивной терапии. Для полноценной реализации реабилитационного потенциала необходима разра-

ботка методов оценки циркадианных ритмов на основе многокомпонентного подхода к оценке течения циркадианных ритмов, включающего суточное мониторирование цикла сон–бодрствование с использованием актиграфии для более точного выявления суточного цикла активности–покоя; видеомониторинг орофасциальной области для повышения надежности окулографической оценки и выявления скрытых паттернов; анализ температурной кривой, уровня мелатонина, тиреотропного гормона, кортизола, а также экзогенных факторов. Необходимо использование полученных сведений в терапевтических, прогностических, диагностических и реабилитационных целях.

Дополнительная информация

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

И. С. Воробьева, Т. Н. Крылова, М. М. Горлачев, В. В. Гудожникова, П. М. Копылов, Ф. Б. Мирзаев — лечение пациентов; **М. М. Канарский, И. В. Борисов** — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; **Ю. Ю. Некрасова** — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; **М. В. Штерн, К. М. Горшков** — руководство лечением пациентов и обсуждение результатов исследования. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

I. S. Vorobieva, T. N. Krylova, M. M. Gorlachev, V. V. Gudojnikova, P. M. Kopylov, F. B. Mirzaev — treatment of patients; **M. M. Kanarskii, I. V. Borisov** — processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; **Yu. Yu. Nekrasova** — search and analytical work, discussion of the results of the study, writing the text of the article; **M. V. Shtern, K. M. Gorshkov** — management of patient treatment and discussion of the results of the study. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

1. Бакулин И.С., Кремнева Е.И., Кузнецов А.В. Хронические нарушения сознания / Под ред. М.А. Пирадова. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Горячая линия — Телеком, 2020. 288 с. [Bakulin IS, Kremneva EI, Kuznetsov AV. Chronic disorders of consciousness. Ed. by M.A. Piradov. 2nd ed., reprint and add. Moscow: Hotline-Telecom; 2020. 288 p. (In Russ).]
2. Fins JJ. When no one notices: disorders of consciousness and the chronic vegetative state. *Hastings Cent Rep.* 2019; 49(4):14–17. doi: 10.1002/hast.1030
3. Гнездицкий В.В., Пирадов М.А. Нейрофизиология комы и нарушения сознания (анализ и интерпретация клинических наблюдений). Иваново: ПресСто, 2015. 528 с. [Gnezditsky VV, Piradov MA. Neurophysiology of coma and disorders of consciousness (analysis and interpretation of clinical observations). Ivanovo: PresSto; 2015. 528 p. (In Russ).]
4. Cruse D, Thibaut A, Demertzi A, et al. Actigraphy assessments of circadian sleep-wake cycles in the Vegetative and Minimally Conscious States. *BMC Med.* 2013;11:18. doi: 10.1186/1741-7015-11-18
5. Kotchoubey B, Vogel D, Lang S, Müller F. What kind of consciousness is minimal? *Brain injury.* 2014;28(9): 1156–1163. doi: 10.3109/02699052.2014.920523
6. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state. *N Engl J Med.* 1994;330(21): 1499–1508. doi: 10.1056/NEJM199405263302107
7. Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol.* 2014;24(2):90–99. doi: 10.1016/j.tcb.2013.07.002
8. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35: 445–462. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153128
9. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest.* 2011;121(6): 2133–2141. doi: 10.1172/JCI46043

10. Tsang AH, Astiz M, Friedrichs M, Oster H. Endocrine regulation of circadian physiology. *J Endocrinol.* 2016; 230(1):R1–R11. doi: 10.1530/JOE-16-0051
11. Astiz M, Heyde I, Oster H. Mechanisms of communication in the mammalian circadian timing system. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):343. doi: 10.3390/ijms20020343
12. Атьков О.Ю., Горохова С.Г. Циркадные гены и система кровообращения // Кардиологический вестник. 2019. Т. 14, № 2. С. 36–42. [Atkov OYu, Gorokhova SG. Circadian genes and the circulatory system. *Cardiology Bulletin.* 2019;14(2):36–42. (In Russ).] doi: 10.17116/Cardiobulletin20191402136
13. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.* 2017;173:94–106. doi: 10.1016/j.lfs.2017.02.008
14. Bekinschtein TA, Golombek DA, Simonetta SH, et al. Circadian rhythms in the vegetative state. *Brain Injury.* 2009; 23(11):915–919. doi: 10.1080/02699050903283197
15. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3190–3199. doi: 10.1111/bph.14116
16. Tan DX, Manchester LC, Sanchez-Barcelo E, et al. Significance of high levels of endogenous melatonin in Mammalian cerebrospinal fluid and in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8(3):162–167. doi: 10.2174/157015910792246182
17. Guaraldi P, Sancisi E, La Morgia C, et al. Nocturnal melatonin regulation in post-traumatic vegetative state: a possible role for melatonin supplementation? *Chronobiol Int.* 2014;31(5):741–745. doi: 10.3109/07420528.2014.901972.
18. Белкин А.А., Алексеева Е.В., Алашеев А.М. и др. Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния // Consilium Medicum. 2017;19(2):19–23. [Belkin AA, Alekseeva EV, Alashev AM, et al. Assessment of circadicity for predicting the outcome of the vegetative state. *Consilium Medicum.* 2017;19(2):19–23. (In Russ).]
19. Cologan V, Schabus M, Ledoux D, et al. Sleep in disorders of consciousness. *Sleep Med Rev.* 2010;14(2):97–105. doi: 10.1016/j.smrv.2009.04.003
20. Wyatt JK, Ritz-De Cecco A, Czeisler CA, Dijk DJ. Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day. *Am J Physiol.* 1999;277(4Pt2):R1152–R1163. doi: 10.1152/ajpregu.1999.277.4.r1152
21. Ковальзон В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла бодрствование-сон. Москва: БИНОМ, 2012. 239 с. [Kovalzon VM. Fundamentals of somnology: physiology and neurochemistry of the wake-sleep cycle. Moscow: BINOM; 2012. 239 p. (In Russ).]
22. Zielinski MR, McKenna JT, McCarley RW. Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS Neurosci.* 2016;3(1):67–104. doi: 10.3934/Neuroscience.2016.1.67
23. Bender A, Jox RJ, Grill E, et al. Persistent vegetative state and minimally conscious state: a systematic review and meta-analysis of diagnostic procedures. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(14):235–242. doi: 10.3238/arztebl.2015.0235
24. Rossi Sebastiano D, Visani E, Panzica, F, et al. Sleep patterns associated with the severity of impairment in a large cohort of patients with chronic disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(3):687–693. doi: 10.1016/j.clinph.2017.12.012
25. Landsness E, Bruno MA, Noirhomme Q, et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain.* 2011;134(Pt 8):2222–2232. doi: 10.1093/brain/awr152
26. Isono M, Wakabayashi Y, Fujiki MM, et al. Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness. *Brain Inj.* 2002;16(8):705–712. doi: 10.1080/02699050210127303
27. Malinowska U, Chatelle C, Bruno MA, et al. Electroencephalographic profiles for differentiation of disorders of consciousness. *Biomed Eng Online.* 2013;12:109. doi: 10.1186/1475-925X-12-109
28. Pavlov YG, Gais S, Müller F, et al. Night sleep in patients with vegetative state. *J Sleep Res.* 2017;26(5):629–640. doi: 10.1111/jsr.12524
29. Mertel I, Pavlov Y, Barner C, et al. Sleep in severe disorders of consciousness: 24-h behavioral and polysomnographic recording. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.05.21.20106807
30. Sen M, Young GB. Sleeping well. *BMC Med.* 2013;11:19. doi: 10.1186/1741-7015-11-19
31. Berger AM, Wielgus KK, Young-McCaughan S, et al. Methodological challenges when using actigraphy in research. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36(2):191–199. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.10.008
32. Refinetti R. The circadian rhythm of body temperature. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2010;15:564–594. doi: 10.2741/3634
33. Bekinschtein TA, Golombek DA, Simonetta SH, et al. Circadian rhythms in the vegetative state. *Brain Inj.* 2009; 23(11):915–919. doi: 10.1080/02699050903283197
34. Cruse D, Thibaut A, Demertzi A, et al. Actigraphy assessments of circadian sleep-wake cycles in the Vegetative and Minimally Conscious States. *BMC Med.* 2013;11:18. doi: 10.1186/1741-7015-11-18
35. Working Party of the Royal College of Physicians. The vegetative state: guidance on diagnosis and management. *Clin Med (Lond).* 2003;3(3):249–254. doi: 10.7861/clinmedicine.3-3-249
36. Matsumoto M, Sugama J, Okuwa M, et al. Non-invasive monitoring of core body temperature rhythms over 72 h in 10 bedridden elderly patients with disorders of consciousness in a Japanese hospital: a pilot study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(3):428–432. doi: 10.1016/j.archger.2013.05.009
37. Blume C, Lechinger J, Santhi N, et al. Significance of circadian rhythms in severely brain-injured patients: A clue to consciousness? *Neurology.* 2017;88(20):1933–1941. doi: 10.1212/WNL.0000000000003942
38. Bruijns SR, Guly HR, Wallis LA. Effect of spinal immobilization on heart rate, blood pressure and respiratory rate. *Prehosp Disaster Med.* 2013;28(3):210–214. doi: 10.1017/S1049023X13000034

39. Pattoneri P, Tirabassi G, Pelá G, et al. Circadian blood pressure and heart rate changes in patients in a persistent vegetative state after traumatic brain injury. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7(12):734–739. doi: 10.1111/j.1524-6175.2005.04780.x
40. Baumann S. A nursing approach to pain in older adults. *Medsurg Nurs*. 2009;18(2):77–82; quiz 83.
41. Freedman NS, Gazendam J, Levan L, et al. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Resp Crit Care Med*. 2001;163(2):451–457. doi: 10.1164/ajrccm.163.2.9912128
42. Meyer TJ, Eveloff SE, Bauer MS, et al. Adverse environmental conditions in the respiratory and medical ICU settings. *Chest*. 1994;105(4):1211–1216. doi: 10.1378/chest.105.4.1211
43. Vogel HP, Kroll M, Fritschka E, Quabbe HJ. Twenty-four-hour profiles of growth hormone, prolactin and cortisol in the chronic vegetative state. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;33(5):631–643. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03902.x
44. Ting WK, Perez Velazquez JL, Cusimano MD. Eye movement measurement in diagnostic assessment of disorders of consciousness. *Front Neurol*. 2014;5:137. doi: 10.3389/fneur.2014.00137
45. Cologan V, Schabus M, Ledoux D, et al. Sleep in disorders of consciousness. *Sleep Med Rev*. 2010;14(2):97–105. doi: 10.1016/j.smrv.2009.04.003
46. Ly J, Gaggioni G, Chellappa SL, et al. Circadian regulation of human cortical excitability. *Nat Commun*. 2016;7:11828. doi: 10.1038/ncomms11828

Информация об авторах

Канарский Михаил Михайлович, м.н.с. [Mikhail M. Kanarskii, Junior Research Associate]; 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777, корп. 1 [address: 777, Building 1, Lytkino, Moscow region, Russia], e-mail: kanarmm@yandex.ru, eLibrary SPIN: 1776-1160

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7635-1048>

Штерн Марина Викторовна, к.м.н. [Marina V. Stern, MD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: mstern@fnkrr.ru

Воробьева Ирина Сергеевна [Irina S. Vorobieva]; e-mail: ivorobieva@fnkrr.ru

Горшков Кирилл Михайлович [Kirill M. Gorshkov]; e-mail: kgorshkov@fnkrr.ru, eLibrary SPIN: 5991-9705

Крылова Татьяна Николаевна [Tatiana N. Krylova]; e-mail: krylova@fnkrr.ru

Горлачев Михаил Михайлович [Mikhail M. Gorlachev]; e-mail: mgorlachev@fnkrr.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7277-5193>

Гудожникова Виктория Владимировна [Victoria V. Gudojnikova]; e-mail: vgudojnikova@fnkrr.ru

Копылов Павел Михайлович [Pavel M. Kopylov]; e-mail: pkopylov@fnkrr.ru

Мирзаев Фарух Бахимерович [Faruh B. Mirzaev]; e-mail: fmirzaev@fnkrr.ru

Борисов Илья Владимирович, м.н.с. [Ilya V. Borisov, Junior Research Associate]; e-mail: realzel@gmail.com, eLibrary SPIN: 7800-6446,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5707-118X>

Некрасова Юлия Юрьевна, к.т.н., н.с. [Yulia Yu. Nekrasova, Cand. Sci. (Tech), Research Associate]; e-mail: nekrasova84@yandex.ru, eLibrary SPIN: 8947-4230, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4435-8501>