

На правах рукописи

Левкович Кристина Михайловна

**Восстановление сознания при пробуждении от ортодоксального и парадоксального сна.
Электрофизиологическое исследование**

1.5.5 – физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Лаборатории высшей нервной деятельности человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН».

Научный руководитель: **Украинцева Юлия Валерьевна,**
к.б.н., старший научный сотрудник Лаборатории высшей нервной деятельности человека ФГБУН «Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН»

Официальные оппоненты: **Баранова Татьяна Ивановна,**
д.б.н., доцент кафедры физической культуры и спорта ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Вербицкий Евгений Васильевич,
д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории наземных экосистем ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр РАН»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН»

Защита состоится 30 ноября 2022 г., в 15.30 на заседании Диссертационного совета 24.1.046.01 при Институте Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН по адресу: 117485, Москва, ул. Бутлерова 5А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН», а также на сайте: <https://ihna.ru>

Автореферат разослан «_____» 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

д.б.н. Иерусалимский В.Н.



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Исследование механизмов сознания и его соотношения с физическим миром – важнейшая проблема философии, психологии и наук о мозге. Поиск нервного субстрата сознания весьма актуален в наше время, поскольку он ускорит развитие не только фундаментальных, но и прикладных направлений наук о мозге. Прикладные исследования в этом направлении будут способствовать созданию новых методов лечения и реабилитации пациентов с поражениями головного мозга, пациентов с расстройствами сознания (Perez et al., 2021). Помимо этого важна разработка методов изучения и лечения таких нарушений сна, как парасомнии, т.е. расстройства поведения, возникающие во время разных стадий сна, например, сомнамбулизм (Castelnovo et al., 2018), или сонный паралич (Dennis et al., 2011), а также инсомнии, характеризующейся недооценкой времени, проведенного во сне (Riemann et al., 2012).

До сих пор нет общепринятого определения сознания (Анохин, 2021; Zeman, 2001), однако опыт многолетних клинических исследований привел к пониманию, что одна из важнейших характеристик сознания – это взаимодействие с внешним миром (Luppi et al., 2021). Поэтому в нашем исследовании мы ориентировались на определение сознания как «способность воспринимать, взаимодействовать и обмениваться информацией с окружающей средой и с другими в полной мере» (Zeman, 2001, p. 1265).

В настоящее время выделяют 3 измерения сознания: уровень, содержание и форму (Northoff, 2013). Мы решили посвятить наш проект изучению базового измерения сознания – его уровня, который тесно связан с активностью нейрофизиологических систем поддержания бодрствования (Fisher, Appelbaum, 2010). Этот аспект сознания, как правило, изучается в рамках клинических исследований, поскольку спектр экспериментальных моделей для его изучения в норме ограничен. В этой связи существует насущная необходимость создания новых экспериментальных подходов для изучения нейрофизиологических процессов, лежащих в основе разных уровней сознания, с участием здоровых испытуемых.

Сон характеризуется либо отсутствием сознательных переживаний, либо наличием низкоуровневых форм сознания, например, таких как сновидения (Siclari et al., 2018). Хотя и во время сна мозг реагирует на внешние стимулы, но эти реакции ограничиваются детекцией простых, сенсорных изменений (Atienza et al., 2001; Nayat et al., 2022). Для анализа сложных признаков сигналов и адекватного реагирования на них необходим высокий уровень сознания, который невозможен во время сна (Strauss et al., 2015).

Переход от сна к бодрствованию обеспечивается работой многочисленных нервных центров и происходит не одномоментно (Alcaide et al., 2021; Peter-Derex et al., 2015). Поэтому в процессе пробуждения электрофизиологические маркеры сна сосуществуют с активностью,

характерной для бодрствования, постепенно заменяясь ею. Также и бодрствующее сознание при пробуждении возникает не сразу. А значит, можно попытаться проследить последовательные этапы восстановления сознания при пробуждении – от его низкоуровневых форм, когда человек еще не способен адекватно взаимодействовать с окружающей средой, до момента, когда сознание достигает высоких уровней, а именно, когда восстанавливается способность анализировать информацию, поступающую извне, и адекватно реагировать на нее.

Исследования механизмов сознания тормозит отсутствие согласия относительно того, активность каких нейронных сетей и структур мозга необходима и достаточна для поддержания высокого, бодрствующего, уровня сознания: (Crick, Koch, 1990; Dehaene, Changeux, 2011; Siclari et al., 2017). Согласно одной из гипотез для поддержания сознания необходима функциональная связанность таламокортикальных и кортико-кортикальных сетей в разных частотных диапазонах, в частности в альфа-диапазоне (8-12 Гц.). Считается, что роль альфа-ритма, как самостоятельного ритма, так и во взаимодействии с другими ритмами, важна для интегративной функции мозга, т. е. способности к обработке, как простой, так и высокоуровневой информации (Ливанов, 1972; Nunez et al., 2001; Ricci et al., 2021)

В сомнологии, как правило, альфа-ритм рассматривают как ритм бодрствования (Iber et al., 2007). Однако ещё в 80-х было показано, что при пробуждении, как из второй стадии сна, так и из парадоксального сна, моторный ответ на значимый сигнал восстанавливается спустя некоторое время после появления затылочного альфа-ритма в суммарной ЭЭГ – как правило, через десятки секунд (Langford et al., 1974). Авторы работ объясняют это тем, что способность сформировать моторный ответ восстанавливается не сразу. Это значит, что, по крайней мере, поведенческое пробуждение может не совпадать с появлением альфа-ритма, или ЭЭГ-пробуждением, и возникать значительно позже. Но когда же происходит когнитивное пробуждение, то есть осознание стимула? Возможно, осознавать значимые сигналы человек начинает раньше, чем реагировать на них?

Постановка проблемы диссертационной работы

Научная проблема, на решение которой направлен проект – это выяснение механизмов поддержания сознания и последовательность их активации при пробуждении от сна.

Для изучения последовательных этапов перехода от сна к бодрствованию мы решили сразу после пробуждающего сигнала подавать звуковые стимулы и регистрировать ВП и произвольные моторные реакции на них. Ориентируясь на клинические исследования, в которых появление у пациента способности отвечать на команды часто рассматривается как маркер восстановления сознания (Huntley, 2008; Laureys, 2005; Luppi et al., 2021; Owen et al., 2006), в рамках нашего проекта таким маркером мы считали восстановление произвольного ответа на целевые стимулы. Используя последовательности стимулов парадигмы local-global – с

локальными и глобальными нарушениями регулярности следования звуков – и регистрируя моторные ответы на девиантные стимулы, можно прозондировать переход от сна к бодрствованию и определить: в какой момент к человеку возвращается способность к досознательной, автоматической, детекции простых изменений стимулов, или локальных нерегулярностей; в какой момент возвращается способность к восприятию сложных внешних стимулов, или глобальных нерегулярностей; в какой момент возникает когнитивное пробуждение, т.е. возвращается способность к сознательному восприятию внешних стимулов (восстанавливается в ВП когнитивный компонент P300 в ответ на целевой стимул); и, наконец, когда происходит поведенческое пробуждение, т.е. восстанавливаются правильные моторные ответы на целевые стимулы.

Мы также сможем определить, совпадает ли когнитивное пробуждение с поведенческим пробуждением, или его можно зарегистрировать раньше, одновременно с появлением альфа-ритма? Это позволит нам ответить на вопрос, заданный еще в 1974 году Лэнгфордом (Langford et al., 1974), действительно ли именно затруднения в формировании двигательного ответа обуславливают отставание поведенческого пробуждения от ЭЭГ-пробуждения. В итоге, мы сможем понять, почему пробуждение от сна не происходит одномоментно, и какие именно функции – анализ сенсорных сигналов, осознание значимости стимула или формирование двигательного ответа – восстанавливаются медленнее всего и являются фактором, лимитирующим скорость пробуждения.

Далее, проанализировав суммарную ЭЭГ на этих этапах пробуждения, можно описать основные биоэлектрические характеристики уровней сознания, необходимых и достаточных для детекции сначала простых, а потом сложных признаков сигналов и своевременного реагирования на них. А сравнение пробуждений из третьей стадии и парадоксального сна позволит лучше понять механизмы поддержания сознания и последовательности их активации при пробуждении.

Цель и задачи исследования

Целью данной работы было изучение последовательных этапов восстановления сознательной реакции на внешние стимулы при пробуждении из третьей стадии сна и из парадоксального сна при помощи изучения произвольных реакций и когнитивных ВП в ответ на последовательности звуков различной сложности.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить этап пробуждения, на котором восстанавливается своевременная моторная реакция на значимые стимулы;

2. Определить этап пробуждения, на котором восстанавливаются когнитивные компоненты ВП, свидетельствующие об осознании значимости стимулов – т.е. когда начинает регистрироваться компонент P300 в ответ на целевые стимулы;

3. Определить совпадает ли восстановление когнитивных компонентов ВП на внешние сигналы с восстановлением альфа-ритма в суммарной электроэнцефалограмме (ЭЭГ);

4. Сравнить скорость восстановления когнитивной и моторной реакции на простые и сложные стимулы;

5. Описать биоэлектрические характеристики этапов пробуждения, на которых восстанавливаются когнитивные и моторные реакции на простые и сложные целевые стимулы;

6. Сопоставить особенности выявленных нами последовательных этапов пробуждения из третьей стадии сна и пробуждения из парадоксального сна.

Научная новизна

В работе впервые устанавливается соответствие между характерными для перехода от сна к бодрствованию изменениями электрофизиологических процессов и этапами восстановления сознания и когнитивных функций. Несмотря на то, что большое количество работ было посвящено изучению сонной инерции в первые минуты и часы бодрствования (Tassi, Muzet, 2000; Trotti, 2017), очень мало известно о процессах, происходящих в первые секунды пробуждения (Alcaide et al., 2021; Peter-Derex et al., 2015). Нами была разработана экспериментальная парадигма, позволяющая в ходе форсированного пробуждения (т.е. пробуждения, вызванного внешним сигналом) предъявлять целевые и нецелевые стимулы с одновременной регистрацией ВП мозга и моторных ответов на них. Поэтому новизна исследования определяется, прежде всего, тем, что мы впервые проанализировали ВП и моторные ответы на протяжении всего перехода от сна к бодрствованию, включая его первые секунды.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость данного исследования определяется тем, что оно имеет важное значение для ответа на фундаментальный вопрос о нервном субстрате сознания и когнитивных процессов. Несмотря на то, что альфа-ритм считается ритмом бодрствования (Iber et al., 2007), в нашей работе мы показываем, что при пробуждении восстановления в суммарной ЭЭГ преобладающей альфа-активности еще недостаточно ни для осознанного восприятия внешних стимулов, ни для формирования моторного ответа на них. Поэтому возникновение альфа-активности не является надежным маркером восстановления сознания.

Также мы показываем, что несмотря на то, что ортодоксальный и парадоксальный сон качественно отличаются друг от друга по активности основных нейромодуляторных систем и характеру биоэлектрических процессов, тем не менее, есть общие закономерности

восстановления сознания при пробуждении из этих состояний. Различия между ними касаются только скорости восстановления когнитивной и моторной реакции в ответ на значимый сигнал.

Практическая значимость работы обусловлена тем, что полученные результаты могут помочь в развитии новых методов лечения и реабилитации у пациентов с нарушениями сознания. Также они будут способствовать созданию методик для оценки индивидуальной скорости восстановления когнитивных функций при форсированном пробуждении. Такие методики имеют важное прикладное значение в сферах психологии труда и отбора кадров для ряда специальностей (спасатели, служба скорой медицинской помощи и т.д.), требующих от человека подъема по тревоге в любое время суток и немедленного решения сложных задач.

Положения, выносимые на защиту

1. При пробуждении ото сна когнитивное пробуждение совпадает с поведенческим, а именно, восстановление компонента ВП Р300 (или Р3b) в ответ на целевые стимулы совпадает с восстановлением правильной и своевременной моторной реакции на них. До этого момента и на целевые и на нецелевые сигналы регистрируются только те компоненты ВП, которые свидетельствуют об автоматической детекции изменений сенсорных характеристик стимула (негативность рассогласования и Р3а).

2. И поведенческое и когнитивное пробуждение отстает от ЭЭГ пробуждения, а именно, после появления доминирующей альфа-активности в ЭЭГ должны пройти еще десятки секунд, прежде чем начнут регистрироваться Р300 (или Р3b) и правильные моторные ответы на целевой стимул: более 25 секунд при пробуждении из третьей стадии сна и более 20 секунд при пробуждении из парадоксального сна.

3. Задержка когнитивного и поведенческого пробуждения определяется не дефицитом анализа сенсорных стимулов, а замедленным восстановлением способности оценивать их значимость.

4. Пробуждения из третьей стадии ортодоксального сна и из парадоксального сна различаются по своей скорости. При пробуждении из парадоксального сна и моторный ответ и когнитивные компоненты ВП восстанавливаются быстрее.

5. Как при пробуждении из парадоксального сна, так и при пробуждении из третьей стадии сна переход от сна к бодрствованию сопровождается снижением спектральной мощности в большинстве диапазонов частот ЭЭГ: сначала медленных, а потом быстрых. При этом переход к завершающему этапу пробуждения, на котором полностью восстанавливаются когнитивные и моторные ответы, характеризуется снижением мощности в альфа- и бета-диапазонах.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность полученных результатов определяется достаточным для статистического анализа количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных нейровизуализационных и нейрофизиологических методов исследования, применением адекватных методов сбора, обработки данных и статистического анализа.

Материалы и результаты диссертации были представлены и докладывались на семинарах и конференциях: XXIV, XXV научной школы-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии (ИВНД и НФ РАН, г. Москва, 2020, 2021), на XXV Международном конгрессе Европейского сообщества сомнологов (г. Базель, Швейцария, 2018; онлайн, 2020), XXVII Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (г. Судак, 2021), на первом национальном конгрессе по когнитивным исследованиям, искусственному интеллекту и нейроинформатике (онлайн, 2020), на VIII Международном форуме Сон (онлайн, 2021), а также неоднократно обсуждались на семинарах лаборатории высшей нервной деятельности человека ИВНД и НФ РАН.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в базу Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, списка сокращений и условных обозначений, четырех глав, заключения, выводов, списка литературы, включающего 168 наименований, а также списка публикаций по теме диссертации. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 9 рисунками, имеет 11 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие восемь мужчин (23 ± 3.02 года) без неврологических нарушений и нарушений сна. Каждый испытуемый участвовал как минимум в 2-х экспериментальных сессиях с пробуждениями из третьей стадии сна и в 2-х экспериментальных сессиях с пробуждениями из парадоксального сна. Протокол исследования был составлен в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, а этический комитет одобрил исследование в ИВНД и НФ РАН (Протокол № 1 от 28.02.2019 г.).

Испытуемые приходили в лабораторию в 21:00 (Рисунок 1А). Перед первым экспериментом заполнялось информированное согласие, после этого испытуемым предлагался стандартизированный ужин. В 22:10 мы ставили датчики для регистрации ЭЭГ, электроокулограммы и электрокардиограммы. В 22:30 участники ложились в кровать. Лежа в

постели, они выполняли задачу, которая заключалась в прослушивании звуковых последовательностей, содержащих локальные и глобальные нарушения следования стимулов (Рисунок 1Б). Требовалось нажимать на кнопку мыши, когда они слышали девиантную пачку – с более высоким пятым тоном в последовательности с локальной нерегулярностью и состоящую из пяти одинаковых тонов в последовательности с глобальной нерегулярностью. И в бодрствовании, и во время пробуждений использовалась мышь, которая имела форму кольца и одевалась на правый указательный палец, большим пальцем нужно было нажимать на кнопку, закрепленную на этом кольце (Рисунок 1В). После ознакомления с задачей, а также после полного овладения навыками обращения с мышью-кольцом, регистрировались ВП во время выполнения задачи в бодрствовании перед сном – контроль в бодрствовании до сна. После выполнения задания, непосредственно перед сном, участники получали следующую инструкцию: «Вы пожарный. Ваша задача — как можно быстрее проснуться, услышав громкий звук и начать нажимать на кнопку, когда услышите целевую пачку (либо пачку, в котором пятый звук был выше по частоте, или пачку, состоящую из пяти одинаковых звуков). Когда Вы проснетесь, пожалуйста, постарайтесь не двигаться и выполнять задание с закрытыми глазами». После этого мы выключали свет. Всю ночь испытуемые спали с мышью-кольцом на пальце. В течение ночи испытуемых будили от трех до пяти раз либо из третьей стадии сна (во время экспериментальных сессий с пробуждениями из третьей стадии), либо из парадоксального сна (во время экспериментальных сессий с пробуждениями из парадоксального сна). В каждом пробуждении звучала лишь одна из последовательностей. После каждого пробуждения их спрашивали, помнили ли они инструкцию (какая нерегулярность была целевой), а затем сообщали, какая нерегулярность будет целевой при следующем пробуждении. На следующий день, после восьми часов сна, участников будили. Сразу после пробуждения, еще в постели, они снова выполняли задачу в бодрствовании – контроль в бодрствовании после сна. В конце исследования испытуемые завтракали.

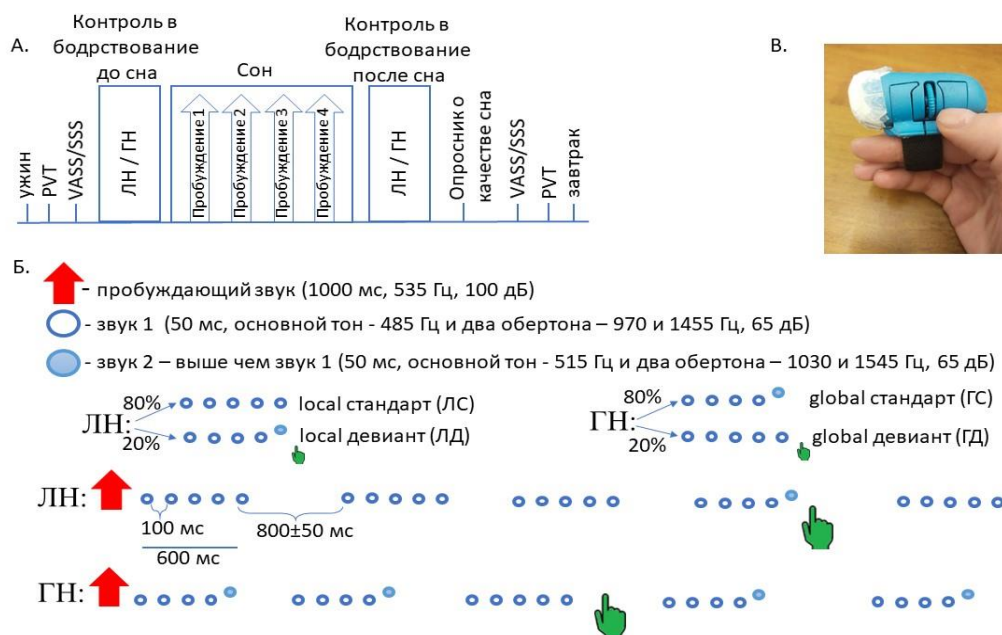


Рисунок 1. А. Схема процедуры исследования подробно описана выше в тексте. ЛН – последовательность с локальным нарушением регулярности следования стимула (или локальная нерегулярность); ГН – последовательность с глобальным нарушением регулярности следования стимула (или глобальная нерегулярность). Остальные пояснения в тексте. Б. Схема звуковых последовательностей. Более подробно звуковые последовательности описаны в пункте 2.3.3.3. Зеленая рука – моторный ответ на целевой стимул. В. Мышь-кольцо.

В нашем исследовании мы использовали парадигму local-global, адаптированную из исследования Бекинштайна (Bekinschtein et al., 2009) (Рисунок 1Б). Первые четыре звука в пачке были одинаковыми по частоте, а пятый звук был либо таким же по частоте, либо более высоким. Последовательность с локальным нарушением регулярности следования стимулов содержала 80% local стандартов (ЛС) - ССССС и 20% local девиантов (ЛД) - ССССД. Последовательность с глобальным нарушением регулярности следования стимулов содержала 80% global стандартов (ГС) - ССССГ и 20% global девиантов (ГД) - ССССС. Длительность стимулов составляла 50 мс. В контроле в бодрствовании обе последовательности состояли из 280 стандартных пачек и 72 девиантных пачек. Одна такая последовательность звуков длилась 8 мин 13 с; первые десять пачек были стандартными. Во время пробуждения от сна их длительность была короче – 2 мин 04 с (70 стандартных пачек и 18 девиантных пачек). Последовательности звуков с локальными и глобальными нарушениями регулярностей предъявлялись в псевдослучайном порядке в каждой экспериментальной сессии. Для воспроизведения звуковых последовательностей и фиксирования ответов использовали программное обеспечение Presentation 22.0 (Neurobehavioral Systems, Inc., Беркли, Калифорния, США).

Регистрацию ЭЭГ осуществляли с помощью 19-канального энцефалографа «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» (Медиком, Таганрог, Россия), в соответствии с международной системой 10–20.

Всего за 48 экспериментальных ночей было проанализировано 77 пробуждений из третьей стадии сна и 86 пробуждений из парадоксального сна. Сначала каждое пробуждение анализировалось визуально. На записях мы отмечали момент восстановления доминирующей альфа-активности в ЭЭГ, момент появления первого моторного ответа, пусть даже неверного или замедленного, и момент, когда как минимум на три девиантные пачки подряд регистрировался правильный и своевременный моторный ответ. Соответственно, каждое пробуждение было поделено на 3 этапа: до восстановления альфа-активности; после восстановления альфа-активности, но до восстановления правильного и своевременного моторного ответа; после восстановления правильного и своевременного моторного ответа.

Время реакции на девиантный стимул в сессиях с пробуждениями из двух фаз сна анализировалось отдельно для последовательностей с глобальными и локальными нарушениями регулярности следования стимулов, как в контроле в бодрствовании, так и во время пробуждений.

Статистический анализ времени реакции на целевые стимулы, а также латентностей восстановления альфа-ритма и моторного ответа проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10 (Stat Soft. Inc., Талса, Оклахома, США). Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0.05$. Для проверки нормальности распределения параметров, которые включались в анализ, использовали критерий W-критерия Шапиро-Уилкса. Как правило данные были ненормально распределены, поэтому различия внутри сессий анализировались с помощью критерия Вилкоксона, а различия между сессиями и нерегулярностями анализировались с помощью U-критерию Манна-Уитни.

ЭЭГ данные анализировали в программе BrainVision Analyzer 2.1 (Brain Products GmbH, Гильхинг, Германия). Предобработка проводилась отдельно для каждого пробуждения. Для анализа ВП в ответ на девианты и стандарты, эпохи были сегментированы от -700 мс до 700 мс, где 0 – начало пятого тона в пачке. Усредненные ВП отдельно для стандартов и девиантов объединялись внутри одноименных этапов разных пробуждений каждого человека и экспортировались из программы BrainVision Analyzer 2.1 для дальнейшего пермутационного кластерного анализа в пакете FieldTrip (Oostenveld et al., 2011), программы Matlab (MATLAB 2018b, The MathWorks, Inc., Натик, Массачусетс, США).

В FieldTrip данные по ВП сравнивались с помощью пермутационного кластерного анализа с использованием парного t-критерия Стьюдента для двух зависимых выборок (различия ВП на девиантный и стандартный звук на каждом из этапов пробуждений и в бодрствовании для локальных и глобальных нерегулярностей) и с использованием t-критерия для двух независимых выборок (различия ВП между одинаковыми по составу пачками звуков из разных последовательностей, ЛД vs. ГС и ГД vs. ЛС)). Статистическое сравнение ВП было

выполнено с помощью теста кластерной перестановки, скорректированных для множественных сравнений во времени (метод Монте-Карло, 500 перестановок на 19 электродах, альфа-уровень для двусторонней перестановки t -тестов = 0.025, скорректированный порог образования кластеров = 0.05 на минимум двух соседних электродах). Анализировались ВП только в ответ на появление пятого стимула в пачке, поэтому для анализа было выбрано окно (0 - 700 мс), где 0 – начало предъявления пятого стимула в пачке.

Учитывая разное количество экспериментальных сессий и пробуждений у наших испытуемых, была проведена дополнительная проверка полученных результатов с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с двумя факторами: «стимул» (девиант vs. стандарт) и «испытуемый» (восемь испытуемых) в программе Matlab. Мы проанализировали максимальную амплитуду пика ВП для стандартов и девиантов в ранее обнаруженных окнах в FieldTrip только для Cz электрода.

Далее была проанализирована вызванная спектральная мощность ЭЭГ (“evoked power”) на тех же эпохах (в окне 0 – 700 мс, где 0 – начало предъявления пятого стимула в пачке), на которых были проанализированы ВП. Помимо этого, чтобы охарактеризовать функциональное состояние мозга на выделенных нами этапах пробуждения, мы также анализировали спектральную мощность ЭЭГ на эпохах, предшествовавших появлению девиантных стимулов – в более широком окне, 1600 мс, до начала предъявления пятого стимула в пачке. Для этого в FieldTrip вычисляли непрерывное вейвлет-преобразование на основе комплексного вейвлета Морле в диапазоне 0.5 – 30 Гц. Карты строились в полосе 0.5 – 30 Гц с разрешением по времени 4 мс, параметр $s = 5$.

Вызванная спектральная мощность сравнивалась с помощью пермутационного кластерного анализа в усредненных частотных диапазонах: дельта1 (0.5-2 Гц), дельта2 (2-4 Гц), тета1 (4-6 Гц), тета2 (6-8 Гц), альфа1 (8-10 Гц), альфа2 (10-13 Гц), бета1 (13-20 Гц) и бета2 (20-30 Гц). Парный t -критерий Стьюдента для двух зависимых выборок использовался для сравнения вызванной спектральной мощности на девиантный и стандартный звук на каждом из этапов пробуждения. t -критерий для двух независимых выборок использовался для сравнения на разных этапах пробуждения вызванной спектральной мощности в ответ на девианты, а также спектральной мощности, предшествовавшей появлению девиантов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Последовательные этапы форсированных пробуждений

Несмотря на то, что третья стадия ортодоксального сна и парадоксальный сон совершенно различны как по уровню активации мозга (Harris, 2005), так и по характеру активности основных нейромедиаторных систем мозга (Holst, Landolt, 2018), тем не менее,

визуальный анализ суммарной ЭЭГ и поведенческих реакций показал, что как при пробуждении из третьей стадии, так и при пробуждении из парадоксального сна сначала в суммарной ЭЭГ восстанавливается альфа-активность, а лишь затем восстанавливается моторный ответ на целевые стимулы. Поэтому в соответствии с моментами восстановления альфа-активности и моторного ответа, и пробуждения из третьей стадии, и из парадоксального сна были разделены на одни и те же этапы:

Этап 1 – в ЭЭГ преобладают либо тета-, либо дельта-волны, моторный ответ отсутствует;

Этап 2 – альфа-ритм восстановился и преобладает в суммарной ЭЭГ, моторный ответ неверен, отсутствует или замедлен (т.е. время реакции превышает 550 мс);

Этап 3 – моторный ответ сопоставим с моторным ответом в состоянии бодрствования (время реакции – от 150 до 550 мс) (примеры представлены на Рисунке 2).

Поскольку Этап 2 характеризовался появлением альфа-ритма, но различался по наличию или отсутствию моторного ответа, он был разделен на два подэтапа (**Этап 2а** – моторный ответ на стимулы не регистрируется, **Этап 2б** – моторный ответ неправильный или замедленный), для того чтобы оценить различия в этих двух состояниях (Рисунок 2).

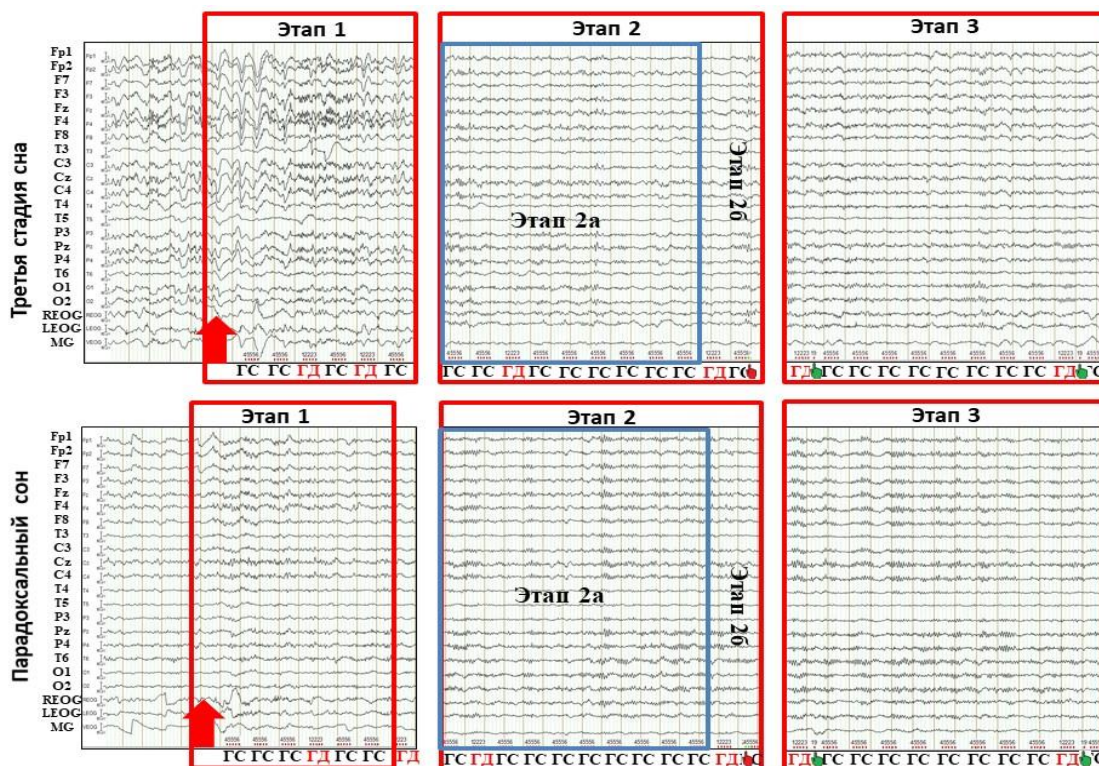


Рисунок. 2. Примеры стадий пробуждения в сессиях с пробуждениями из третьей стадии и из парадоксального сна. Красная стрелка – начало пробуждающего звука; ГС – global стандарт; ГД – global девиант; рука – моторный ответ; красная рука – замедленный ответ; зеленая рука – ответ своевременный и правильный.

Форсированные пробуждения из третьей стадии и парадоксального сна показали существенные различия в их скорости: как восстановление альфа-ритма, так и восстановление моторного ответа происходило позже при пробуждении из третьей стадии сна (Таблица 1). И тем не менее, даже при пробуждении из парадоксального сна после появления альфа-ритма проходят десятки секунд до восстановления адекватного моторного ответа: более 20 с при пробуждении из парадоксального сна и более 25 с при пробуждении из третьей стадии сна.

Таблица 1. Различия в латентности каждого из этапов в двух сессиях с пробуждениями

Этап 1			Этап 2а			Этап 2б			Этап 3		
Третья стадия ^а (N=39)	Парадоксальный сон ^а (N=55)	Р	Третья стадия ^а (N=35)	Парадоксальный сон ^а (N=52)	Р	Третья стадия ^а (N=33)	Парадоксальный сон ^а (N=49)	Р	Третья стадия ^а (N=38)	Парадоксальный сон ^а (N=54)	Р
0	0	1	15.24±19.82	2.42±2.35	<0.001	21.52±13.55	8.41±7.05	<0.001	40.22±20.87	2.72±1.49	<0.001

Примечание: Данные представляют собой средние значения в секундах (с) ± стандартное отклонение. N – количество пробуждений. Жирным шрифтом выделены значимые эффекты. Р-значения для каждого из этапов были получены из U-критерия Манна-Уитни.

^а, всего было проанализировано 48 пробуждений их третьей стадии сна и 69 пробуждений из парадоксального сна.

Таким образом, несмотря на то, что альфа-ритм считается ритмом бодрствования, его появление не является гарантией того, что человек пробудился достаточно, чтобы реагировать на целевые сигналы. В этом отношении наши данные согласуются с ранее полученными результатами (Langford et al., 1974), которые показали, что при переходе от сна к бодрствованию восстановление способности к произвольным реакциям существенно отстает от появления альфа-ритма в суммарной ЭЭГ. Но чем именно обусловлено отсутствие произвольных реакций в этот период? Невозможностью сформировать моторный ответ? Или нарушенным анализом сенсорных сигналов?

Вызванные потенциалы мозга на последовательных этапах пробуждений

Анализ ВП в ответ на локальные и глобальные нарушения на последовательных этапах пробуждения позволил нам ответить на вопросы, поставленные выше. При пробуждении из третьей стадии на Этапе 1, когда в ЭЭГ преобладали дельта- и тета-ритм, ни когнитивные компоненты ВП ни моторный ответ на целевые стимулы не были выявлены (Рисунок 3А). Этот результат может объясняться дефицитом корково-кортикальных связей, которые, как было показано, остаются нарушенными, пока в ЭЭГ сохраняется медленная дельта-активность (Свидерская, Быков, 2006; Banks et al., 2020; Peter-Derex et al., 2015; Rosanova et al., 2018).

Корково-корковая связность, по-видимому, является одним из базовых механизмов сознания (Akeju et al., 2014), и считается, что для ее поддержания необходима альфа-активность (Banks et al., 2020; Driel van et al., 2014; Sadaghiani et al., 2012).

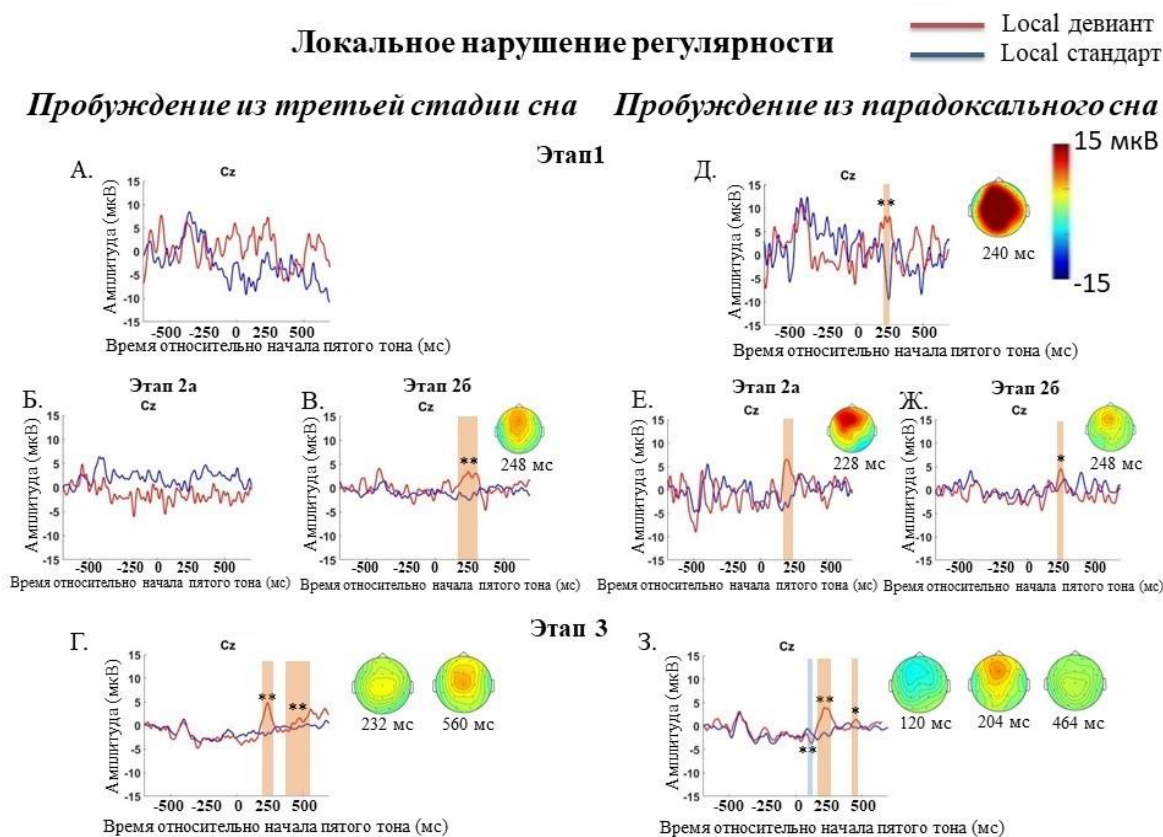


Рисунок 3. Вызванные потенциалы (ВП) в ответ на локальное нарушение регулярностей в сессии с пробуждением из третьей стадии сна и из парадоксального сна. Красная линия – усредненные ВП local девиантов; синяя линия – усредненные ВП local стандартов; local эффект – local девианты минус local стандарты. (А-Г) ВП и топография разности (local эффекта) в сессии с пробуждением из третьей стадии сна. (Д-З) ВП и топография разности (local эффекта) в сессии с пробуждением из парадоксального сна. Область, выделенная синим цветом, представляет собой временное окно, в котором были выявлены значимые различия для негативных компонентов ВП. Область, выделенная оранжевым цветом, представляет собой временное окно, в котором были выявлены значимые различия для положительных компонентов ВП. * $p < 0.025$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. ВП, которые не были реплицированы в двухфакторном дисперсионном анализе не отмечены звездочкой. Топография local или global эффекта представлена для пика разности в каждом временном окне.

На Этапе 2, когда в суммарной ЭЭГ восстановился альфа-ритм, но моторный ответ все еще был замедлен, мы впервые выявили субкомпонент P3a в ответ на локальную нерегулярность (Рисунок 3В). Но при этом в ответ на глобальную нерегулярность значимых когнитивных компонентов обнаружено не было, даже после того, как мы разделили все ВП на Этапе 2, в зависимости от отсутствия и наличия моторного ответа, на Этап 2а и Этап 2б (Рисунок 4Б-В). По-видимому, это связано с тем, что обработка глобальных нарушений

предполагает активное удержание внимания в течение нескольких секунд (Bekinschtein et al., 2009) и требует участия сетей более высокого порядка (Faugeras et al., 2012; Perez et al., 2021; Strauss et al., 2015), которые могут быть еще не активны в первые секунды пробуждения. Таким образом, можно предположить, что на Этапе 2 несмотря на то, что альфа-активность восстановилась и доминирует в ЭЭГ, нейронные процессы все еще недостаточны для поддержания внимания более высокого уровня и анализа сложных сигналов.

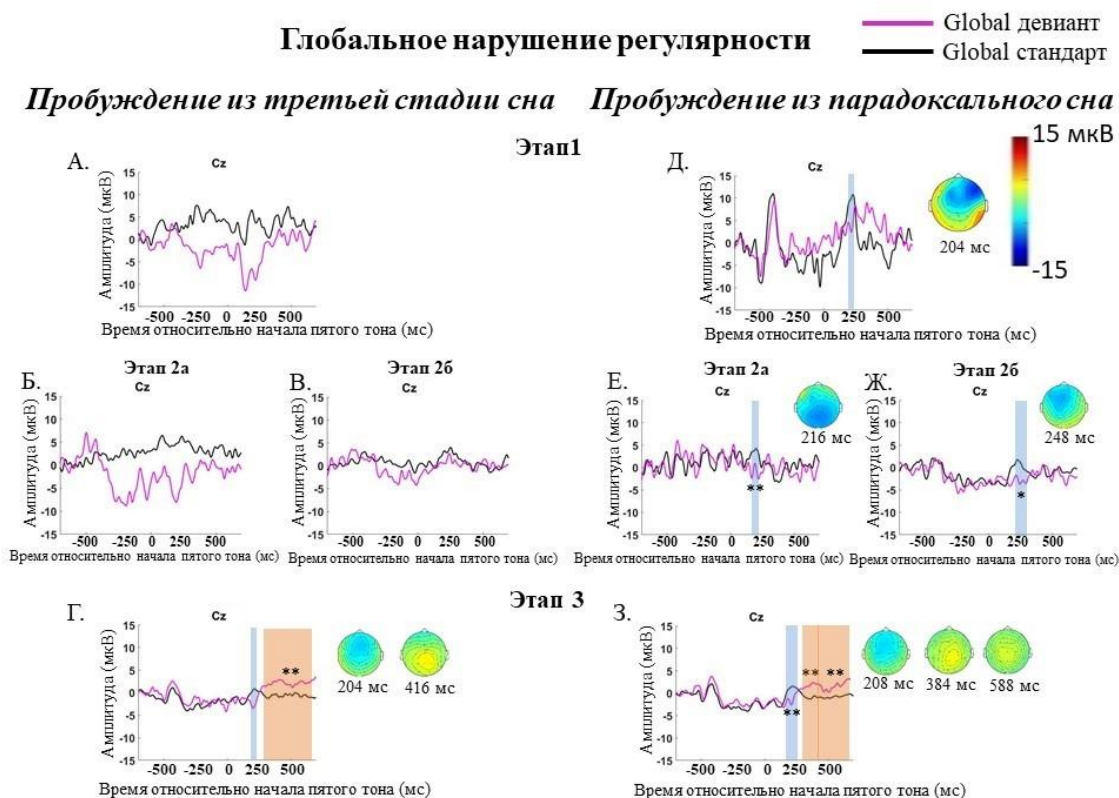


Рисунок 4. Вызванные потенциалы (ВП) в ответ на глобальное нарушение регулярностей в сессии с пробуждением из третьей стадии сна и из парадоксального сна. Пурпурная линия – усредненные ВП global девиантов; черная линия – усредненные ВП global стандартов; global эффект – global девианты минус global стандарты. (А-Г) ВП и топография разности (global эффекта) в сессии с пробуждением из третьей стадии сна. (Д-З) ВП и топография разности (global эффекта) в сессии с пробуждением из парадоксального сна. Область, выделенная синим цветом, представляет собой временное окно, в котором были выявлены значимые различия для негативных компонентов ВП. Область, выделенная оранжевым цветом, представляет собой временное окно, в котором были выявлены значимые различия для положительных компонентов ВП. * $p < 0.025$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. ВП, которые не были реплицированы в двухфакторном дисперсионном анализе не отмечены звездочкой.

Локальная нерегулярность представляет собой кратковременное нарушение регулярности следования стимулов (т.е. появление одного девиантного звука), поэтому ее легче воспринимать, чем глобальную (т.е. появление девиантного паттерна стимулов) даже при

низких уровнях бодрствования (Strauss et al., 2015). Соответственно, и скорость реакции на локальные нерегулярности как правило выше. В частности, и в бодрствовании, и на Этапе 3 мы зарегистрировали значимо меньшее время реакции на ЛД, по сравнению с ГД (Таблица 2).

Таблица 2. Показатели латентности этапов для звуковых последовательностей, содержащих локальные и глобальные нерегулярности, а также время реакции на них в бодрствовании и в сессиях с пробуждениями из третьей стадии и из парадоксального сна

	Пробуждение из третьей стадии			Пробуждение из парадоксального сна		
	Local ^a	Global ^a	P	Local ^a	Global ^a	P
Этап 2б, с	21.98±14.14 (N=17)	21.02±13. 34 (N=16)	0.871	6.9±5.19 (N=22)	9.63±8.16 (N=27)	0.131
Этап 3, с	37.56±17.63 (N=20)	43.18±24. 15 (N=18)	0.693	19.43±12.8 2 (N=28)	26.26±16.5 4 (N=26)	0.206
Контроль в бодрствовании до сна, мс	380.07±79.83 (n=11)	449.29±62. .23 (n=12)	0.029	378.19±76. 73 (n=19)	452.93±86. 79 (n=19)	0.007
Этап 2б, мс	768.78±442.1 4 (N=16)	807.87±35 11.45 (N=16)	0.72	786.93±182 .27 (N=17)	941.54±358 .78 (N=25)	0.148
Этап 3, мс	418.89±64.48 (N=20)	475.29±58 .43 (N=18)	0.007	423.42±61. 33 (N=28)	458.58±58. 58 (N=26)	0.043
Контроль в бодрствовании после сна, мс	392.34±90.08 (n=11)	468.77±58 .95 (n=9)	0.04	394.57±108 .76 (n=20)	449.78±65. 44 (n=19)	0.02

Примечание: Данные представляют собой средние значения ± стандартное отклонение. Латентность (в секундах (с)) – время от пробуждающего звука до начала каждого из этапов; время реакции в миллисекундах (мс); n – количество сессий; N – количество пробуждений; P-значения для каждого из этапов были получены из U-критерия Манна-Уитни.

Поэтому мы полагали, что сознательное восприятие локальных нерегулярностей может восстанавливаться раньше, чем глобальных. Чтобы проверить, восстановилось ли на Этапе 2 осознанное восприятие локальной нерегулярности, мы сравнили ВП на одинаковые пачки звуков из разных пробуждений, в которых они играли разную роль – являлись целевыми и нецелевыми (Рисунок 5).

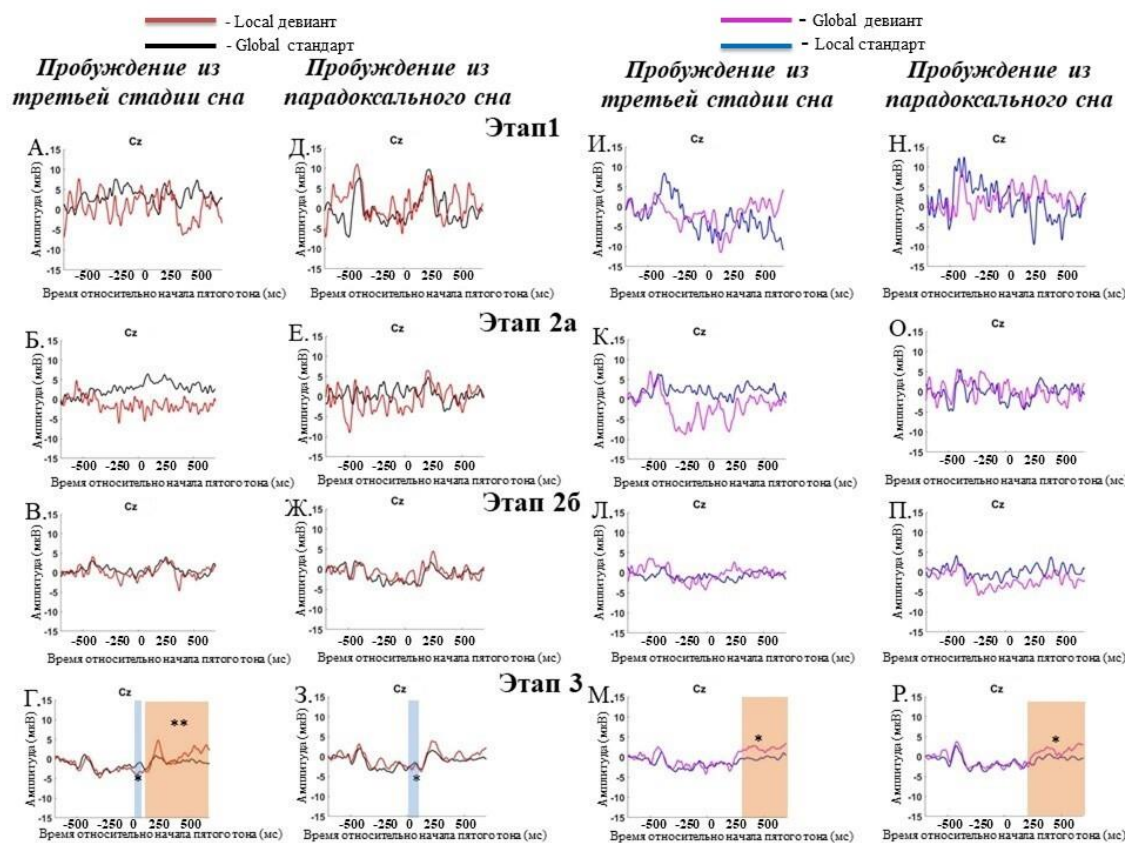


Рисунок 5. Вызванные потенциалы (ВП) в ответ на целевые и нецелевые стимулы в сессии с пробуждением из третьей стадии сна и из парадоксального сна. мс – миллисекунда; красная линия – усредненные ВП local девиантов (ЛД); синяя линия – усредненные ВП local стандартов (ЛС); пурпурная линия – усредненные ВП global девиантов (ГД); черная линия – усредненные ВП global стандартов (ГС). (А-Г) Сессия с пробуждением из третьей стадии сна для ЛД и ГС. (И-М) Сессия с пробуждением из парадоксального сна для ЛД и ГС. (Д-З) Сессия с пробуждением из третьей стадии сна для ГД и ЛС. (Н-Р) Сессия с пробуждением из парадоксального сна для ГД и ЛС. Область, выделенная синим цветом, представляет собой временное окно, в котором были выявлены значимые различия для негативных компонентов ВП. Область, выделенная оранжевым цветом, представляет собой временное окно, в котором были выявлены значимые различия для положительных компонентов ВП. * $p < 0.025$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Однако как при пробуждении из третьей стадии, так и при пробуждении из парадоксального сна, на Этапе 2 сравнение ВП на ЛД, и на ГС (пачка, состоявшая из тех же звуков, что и ЛД, но являвшаяся нецелевой в последовательности с глобальным нарушением регулярности) не выявило различий между ними. Даже на Этапе 2б, когда моторный ответ, хоть и замедленный, уже регистрировался, реакции на значимые (ЛД) и незначимые (ГС) стимулы не различались (Рисунок 5). Это приводит нас к выводу, что нейронные процессы, происходящие на Этапе 2, являются достаточными для автоматической детекции изменения физических свойств стимула, о чем свидетельствует присутствие Р3а (Karoui El et al., 2015), но они недостаточны для оценки значимости стимула, даже простого – локального или

кратковременного нарушения регулярности. Известно, что оценка значимости требует сличения сенсорных вводов со следами памяти (Ivanitsky et al., 2009). Однако такие особенности сознания, как произвольное извлечение воспоминаний (Zeman, 2001), произвольный контроль действий (Beer, 1998) и оценка значимости (Chennu et al., 2013; Strauss et al., 2015), требуют активации обширной лобно-теменной сети (Bor, Seth, 2012; Dehaene, 2001). По-видимому, несмотря на уже восстановившуюся альфа-активность, скоординированная работа этих отделов коры все еще невозможна на втором этапе пробуждения.

Наши результаты свидетельствуют о том, что и при пробуждении из третьей стадии, и при пробуждении из парадоксального сна, способность оценивать значимость сигнала полностью восстанавливается только на Этапе 3 (т.е. выявляются достоверные различия между ВП на ЛД и ГС и ЛС и ГД). Этот этап пробуждения характеризуется правильной и своевременной моторной реакцией, и именно на этом этапе мы впервые выявили статистически значимые когнитивные компоненты ВП Р3b и Р300 в ответ на, соответственно, локальную и глобальную нерегулярности. Поэтому можно заключить, что при форсированном пробуждении от сна когнитивное пробуждение совпадает с поведенческим. И отвечая на вопрос, почему произвольный моторный ответ восстанавливается спустя некоторое время после появления затылочного альфа-ритма в суммарной ЭЭГ (Langford et al., 1974), мы можем утверждать, что дело вовсе не в неспособности двигаться, а в том, что на этом этапе пробуждения человек все еще не дифференцирует целевые стимулы и нецелевые.

Несколько неожиданным оказалось то, что мы не наблюдали более раннего восстановления моторного ответа (как отсроченного, так и своевременного) на локальные нарушения регулярности, по сравнению с глобальными – латентности как Этапа 2б, так и Этапа 3 для двух типов нерегулярностей значимо не различались (Таблица 2). Этот результат согласуется с уже обсуждавшимся выше – что эффект целевого стимула для локальной нерегулярности, также, как и для глобальной, был выявлен только на Этапе 3 (Рисунок 5). Совместно они указывают на то, что основная проблема в первые секунды пробуждения заключается не в нарушении обработки слуховых стимулов, даже достаточно сложных, т.е. содержащих глобальные нерегулярности, а скорее в общей дезориентации или затруднении припоминания того, что требуется делать. Таким образом, что касается основного фактора, лимитирующего скорость пробуждения, то выявленные нами закономерности указывают не на нарушение анализа сенсорных сигналов, а на медленное восстановление способности к осознанию значимости стимула. В этом отношении наши результаты согласуются с данными о том, что лобные области пробуждаются позже, чем сенсомоторные структуры (Alcaide et al., 2021).

При пробуждении из третьей стадии, как альфа-ритм, так и все маркеры восстановления сознания (автоматическая, досознательная, обработка низшего порядка и высокоуровневая сознательная обработка стимулов с правильным моторным ответом на них) появляются позже, чем при пробуждении из парадоксального сна. Это может быть обусловлено инерцией сна – хорошо известным феноменом, тесно связанным с форсированным пробуждением из глубокого сна (Feltin, Broughton, 1968; Tassi, Muzet, 2000; Trotti, 2017). Было показано, что при пробуждении из третьей стадии паттерны активации/деактивации в областях головного мозга, опосредующие переход к бодрствованию, восстанавливаются медленнее, чем при пробуждении из легкого или из парадоксального сна (Шилов и др., 2021; Balkin, 2002; Ferrara et al., 2006; Marzano et al., 2011; Bastuji et al., 2003). Эта задержка может обуславливать более медленное восстановление осознанных реакций на целевые стимулы.

Анализ ВП также показал, что при пробуждении из парадоксального сна обработка информации более низкого порядка восстанавливается намного быстрее, чем из третьей стадии – даже на Этапе 1, когда в ЭЭГ преобладает тета-активность и моторный ответ не регистрируется, мы наблюдали P3a в ответ на локальное нарушение регулярности (Рисунок 3Д-3). Более быстрое восстановление автоматической обработки поступающей извне информации при пробуждении из парадоксального сна может быть объяснено тем, что во время парадоксального сна корково-корковая связность хотя и отличается от таковой в состоянии бодрствования, но существенно выше, чем в третьей стадии (Chow et al., 2013; Massimini et al., 2010). Как следствие, анализ сенсорных характеристик стимула сохраняется, хоть и в редуцированной форме (Simor et al., 2020), в отличие от полностью нарушенного анализа внешних сигналов во время третьей стадии сна (Atienza et al., 2001). Однако ни более высокий уровень активации, ни более высокий уровень корково-кортикальной связи во время парадоксального сна не обеспечивает условия для немедленного восстановления обработки сложных стимулов, поэтому когнитивный компонент ВП P300 в ответ на глобальное нарушение регулярности не был обнаружен до Этапа 3, когда полностью восстановилась точная и своевременная моторная реакция (Рисунок 4Д-3).

Исходя из полученных нами результатов возникает вопрос о роли альфа-ритма в восстановлении сознания. Является ли альфа-активность надежным критерием пробуждения? С одной стороны, даже при форсированном пробуждении после появления альфа-ритма должны пройти десятки секунд, прежде чем восстановятся сознательные реакции на стимулы. С другой – досознательная обработка простых сигналов может присутствовать и до появления альфа-активности (при пробуждении из парадоксального сна). Таким образом, нам не удалось связать с появлением доминирующего альфа-ритма ни восстановление сознательных реакций, ни даже восстановление автоматической детекции простых изменений стимулов.

Изменения суммарной ЭЭГ на последовательных этапах пробуждения

Для того чтобы оценить, какие именно сдвиги в функциональном состоянии мозга делают возможным постепенное восстановление сознания при пробуждении, мы сравнили суммарную ЭЭГ на последовательных этапах пробуждения с помощью вейвлет-анализа.

Вейвлет анализ наших данных показал, что вызванная спектральная мощность большинства диапазонов ЭЭГ (от тета1- до бета2-диапазонов) в ответ на девиантный стимул как правило выше, чем на стандартный. Начиная с Этапа 2а, эти различия четко прослеживаются. Они не были выявлены только на Этапе 1, возможно, из-за того, что, как показал анализ ВП, ЭЭГ реакции на девиантные стимулы на этом этапе могут отсутствовать, или быть нестабильны.

Далее, сравнение ЭЭГ-реакций на девиантные стимулы на последовательных этапах пробуждения показало, что переход к более высоким уровням сознания сопровождается снижением их мощности в большинстве частотных диапазонов. Причем, если от Этапа 1 к Этапу 2а, а также от этапа 2а к Этапу 2б в вызванной ЭЭГ снижается в основном мощность низкочастотной (тета) активности, то наступление завершающего этапа, третьего, когда восстанавливается уровень сознания, достаточный для осознанных реакций на стимулы, сопровождается снижением мощности альфа- и бета-ритмов. Эти изменения нам удалось проследить и в реакциях на локальные нерегулярности, и в реакциях на глобальные нерегулярности.

Интересно также то, что описанные выше закономерности оказались общими для пробуждений из третьей стадии ортодоксального сна и из парадоксального сна, несмотря на совершенно различную ЭЭГ активность, характерную для этих состояний. То есть, хотя в парадоксальном сне мощность дельта-активности значительно ниже, чем в третьей стадии сна, и ненамного превышает дельта-мощность в бодрствовании, при пробуждении она все еще остается избыточной, по крайней мере, на Этапе 1 и Этапе 2а.

Чтобы охарактеризовать состояние мозга, предшествовавшее появлению девиантного стимула, поскольку оно может во многом определять реакцию на этот стимул, мы проанализировали также спектральную мощность фоновой ЭЭГ – перед началом пятого звука в пачке. В изменениях фоновой активности ЭЭГ мы также выявили сходные закономерности для пробуждений из третьей стадии и парадоксального сна: по мере того, как восстанавливалась способность осознанно реагировать на сигналы, в ЭЭГ наблюдалось снижение мощности в большинстве диапазонов частот (от дельта2- до бета2-диапазонов). При этом пробуждение из третьей стадии сна было сопряжено с более выраженным снижением медленных (особенно дельта2 и тета1) ритмов, а пробуждение из парадоксального – быстрых (альфа и бета).

Таким образом, в первые секунды пробуждения, в большинстве диапазонов частот ЭЭГ все еще присутствуют признаки гиперсинхронизации, характерной для сна. Интересно, что эта тенденция к гиперсинхронизации влияет как на фоновую ритмику, так и на вызванную активность. И для восстановления сознания необходимо снижение мощности большинства ритмов ЭЭГ и прежде всего в дельта- и тета-диапазонах. В отношении повышенной мощности ЭЭГ в медленных диапазонах частот вскоре после пробуждения, наши данные согласуются с полученными ранее (Tassi et al., 2006; Ferrara et al., 2006). Медленная активность характерна не только для генерализованного сна, но, было также показано, что когда она регистрируется на фоне доминирующего альфа-ритма, она свидетельствует о возникновении эпизода локального сна (Huber et al., 2013). Поэтому можно заключить, что при пробуждении, несмотря на то что генерализованный сон закончился, в коре еще десятки секунд могут сохраняться очаги локального сна.

Возможно, это связано с тем, что некоторые процессы, характерные для сна, нельзя остановить одномоментно, и в той или иной степени они могут продолжаться при пробуждении. В частности, во время сна, и прежде всего во время самой глубокой, третьей, стадии, особенно активна лимфатическая система (Benveniste et al., 2019; Morawska et al., 2021). Поскольку ее работа сопряжена с существенными изменениями ряда процессов, происходящих как на уровне клеток, так и на уровне мозга в целом, можно предположить, что для перевода их в режим работы, характерный для бодрствования требуется какое-то время. И данные, полученные недавно, свидетельствуют о том, что именно повышенная мощность медленных ритмов в ЭЭГ сопровождается усилением тока интерстициальной и спинномозговой жидкости в мозге и может рассматриваться как коррелят лимфатических процессов (Semyachkina-Glushkovskaya et al., 2021). По-видимому, для обеспечения работы этой системы, во время третьей стадии сна интенсивно функционируют синхронизирующие механизмы мозга (Scammell et al., 2017). Известно, что кора просыпается позже подкорки (Alcaide et al., 2021), поэтому можно предположить, что, по крайней мере, внутрикортикальные синхронизирующие механизмы, например, популяции nNOS нейронов (содержащих neuronal nitric oxide synthase), при пробуждении могут все еще быть активны (Scammell et al., 2017). Известно, что высокоамплитудная медленная активность препятствует работе сознания (Frohlich et al., 2021; Supp et al., 2011), по-видимому, этим объясняется то, что пробуждения из третьей стадии происходили медленнее, чем из парадоксального сна, и достижение бодрствующего уровня сознания было сопряжено прежде всего со снижением мощности медленной биоэлектрической активности.

Несколько менее очевидно, почему при пробуждении из парадоксального сна для восстановления сознания тоже требуется снижение медленной активности (следует отметить,

что аналогичные данные были представлены в работе (Peter-Derex et al., 2015). Вероятно, это можно объяснить тем, что парадоксальный сон тоже сопровождается повышенным индексом дельта- и тета-активности, хоть и не такой высокоамплитудной, как в глубоком сне, но тоже препятствующей процессам, обеспечивающим сознательную реакцию на стимулы.

Интересно, что анализ ЭЭГ-реакций на девиантные стимулы показал, что тенденция к гиперсинхронизации в вызванной активности проявляется в усилении не только низкочастотных осцилляций, но и высокочастотных – в альфа- и бета-диапазонах. То есть можно заключить, что не только высокоамплитудная дельта и тета-активность препятствует осознанию стимула, но и избыточная синхронизация в альфа и бета-диапазонах тоже.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в первые секунды пробуждения наша способность осознанно реагировать на стимулы, ещё нарушена, возможна лишь автоматическая детекция изменений сенсорных характеристик стимулов. Даже после восстановления доминирующей альфа-активности в ЭЭГ, в течение десятков секунд реакции на значимый стимул могут отсутствовать, или быть замедленны. Таким образом, появления альфа-ритма в ЭЭГ еще недостаточно для восстановления сознательных процессов.

Восстановление компонента ВП Р300 в ответ на целевые стимулы (т.е. когнитивное пробуждение) происходит на завершающем этапе перехода от сна к бодрствованию, тогда же, когда восстанавливается правильный и своевременный моторный ответ на них (поведенческое пробуждение). То есть нам не удалось зарегистрировать когнитивное пробуждение раньше поведенческого. Что говорит о том, что отсутствие произвольных реакций в первые секунды пробуждения объясняется не затруднениями в формировании двигательного ответа, а неспособностью отличить целевые стимулы от нецелевых.

Важно также отметить, что скорость восстановления моторного ответа на локальные и глобальные нерегулярности не отличалась. Это говорит о том, что фактором, лимитирующим скорость пробуждения, является не дефицит анализа сложных сенсорных характеристик сигналов, а замедленное восстановление способности оценивать значимость стимула.

Различия между пробуждениями из двух фаз сна касаются, прежде всего, их скорости: и восстановление альфа-ритма, и восстановление моторного ответа на целевой стимул при пробуждении из парадоксального сна происходит быстрее, чем при пробуждении из третьей стадии сна. Но даже при пробуждении из парадоксального сна после восстановления альфа-ритма должно пройти более 20 секунд прежде, чем восстановятся своевременные реакции на значимый стимул.

Как при пробуждении из третьей стадии сна, так и при пробуждении из парадоксального сна, переход от сна к бодрствованию сопровождается постепенным снижением спектральной мощности в большинстве диапазонов частот ЭЭГ: сначала медленных, а потом быстрых. Наступление завершающего этапа пробуждения, когда полностью восстанавливаются когнитивные и моторные ответы, сопровождается снижением спектральной мощности в альфа- и бета-диапазонах.

ВЫВОДЫ

1. Переход от сна к бодрствованию не является одномоментным процессом и представляет собой континуум состояний, отражающих процесс перехода от отсутствующего сознания, через его низкоуровневые формы к высокому уровню – к осознанной обработке внешних сигналов и адекватного реагирования на них. А именно:

а) в первые секунды пробуждения, до восстановления альфа-активности, способность к осознанной реакции на внешние сигналы полностью нарушена, моторные ответы на целевые стимулы отсутствуют.

б) после восстановления в ЭЭГ доминирующего альфа-ритма в течение десятков секунд способность к осознанной реакции на внешние сигналы все еще остается нарушенной: моторные реакции на целевые стимулы отсутствуют, неверны, или сильно замедлены, в ВП выявляются только те компоненты, которые свидетельствуют об автоматической детекции изменений простых сенсорных характеристик стимула.

в) и восстановление правильной и своевременной моторной реакции на целевые стимулы и восстановление компонента P300 происходит значительно позже появления альфа-ритма в ЭЭГ: более чем через 25 секунд при пробуждении из третьей стадии ортодоксального сна; и более чем через 20 секунд при пробуждении из парадоксального сна.

2. Когнитивное пробуждение – момент восстановления компонента P300 в ответ на целевые стимулы совпадает с поведенческим пробуждением – с восстановлением правильных и своевременных моторных ответов на них.

3. Время, необходимое для восстановления компонента P300 и моторных ответов, не различается для последовательностей с локальной нерегулярностью и для последовательностей с глобальной нерегулярностью.

4. Различия между пробуждениями из двух фаз сна касаются, прежде всего, их скорости: и восстановление альфа-ритма, и восстановление когнитивных компонентов ВП, и восстановление моторных ответов на целевые стимулы при пробуждении из парадоксального сна происходит быстрее, чем при пробуждении из третьей стадии сна.

5. При пробуждении из парадоксального сна компоненты ВП, свидетельствующие об автоматической детекции изменений простых сенсорных характеристик стимула восстанавливаются еще до появления в ЭЭГ доминирующей альфа-активности; при пробуждении из третьей стадии сна, они восстанавливаются уже после появления доминирующей альфа-активности в ЭЭГ.

6. Как при пробуждении из парадоксального сна, так и при пробуждении из третьей стадии сна, переход от сна к бодрствованию сопряжен с постепенным снижением спектральной мощности большинства ритмов ЭЭГ: сначала медленных, а потом быстрых.

7. Переход к заключительному этапу пробуждения, на котором полностью восстанавливаются когнитивные и моторные ответы на целевые стимулы характеризуется снижением спектральной мощности в альфа-бета диапазонах.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи

1. **Украинцева, Ю. В.** Улучшение распознавания звуков после их предъявления во время сна / Ю. В. Украинцева, К. М. Левкович, К. L. Sake, А. А. Полищук, О. В. Мартынова // Журн. Высш. Нерв. Деят. – 2018. – Т. 68. – № 5. – С. 614-626.

2. **Украинцева, Ю. В.** Время как одно из измерений сознания. Субъективное время в бодрствовании и в разных фазах сна / Ю. В. Украинцева, К. М. Левкович, М. О. Шилов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 9 вып. 2. – С. 13–21.

3. **Шилов, М.О.** Влияние инерции дневного сна на распознавание трудноразличимых звуков / М. О. Шилов, К. М. Левкович, О. В. Мартынова, Ю. В. Украинцева // Журн. Высш. Нерв. Деят. – 2021. – Т. 71. – № 1. – С. 72-85.

4. **Liukovich, K.** Implicit auditory perception of local and global irregularities in passive listening condition / K. Liukovich, Y. Ukraintseva, O. Martynova // *Neuropsychologia*. – 2022. – Vol. 165. – P 108129.

Тезисы

1. **Liukovich, K.** Pre-attentive auditory perception during slow-wave sleep: a study of event-related potentials in response to violation of global and local regularity in the sound sequence / K. Liukovich, Y. Ukraintseva, K. Sake, O. Martynova // The 24th Congress of the European Sleep Research Society (Basel, 25-28 September 2018). – NJ USA: WILEY, Journal of Sleep Research, 2018. – Vol. 27 Suppl. – P. 253.

2. **Liukovich, K.** The recovery of the processing of global irregularity during forced awakening from slow-wave sleep / K. Liukovich, Y. Ukraintseva // The 25th Congress of the

European Sleep Research Society (online, 22-24 September 2020). – NJ USA: WILEY, Journal of Sleep Research, 2020. – Vol. 29 Suppl. – P. 213-214.

3. **Ukraintseva, Y.** EEG changes during the transition from slow-wave sleep to wakefulness are associated with melatonin and cortisol level / Y. Ukraintseva, K. Liukovich // The 25th Congress of the European Sleep Research Society (online, 22-24 September 2020). – NJ USA: WILEY, Journal of Sleep Research, 2020. – Vol. 29 Suppl. – P. 137.

4. **ЭЭГ-ритмы при форсированном пробуждении от третьей стадии ортодоксального сна** / К. М. Левкович, Ю. В. Украинцева // XXIV научная школа-конференция молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии: сб. науч. тр. – Москва : Квант Медиа, 2020. – С. 87-90.

5. **Левкович К. М.** Восстановление сознания при пробуждении от парадоксального сна / К. М. Левкович, С. С. Сажин, Ю. В. Украинцева // XVII Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 30 мая-10 июня 2021 г.). – 2021. – С. 232–233.

6. **Этапы восстановления сознания при форсированном пробуждении из третьей стадии ортодоксального сна и из парадоксального сна** / К. М. Левкович, С. С. Сажин, Ю. В. Украинцева // XXV научная школа-конференция молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии: сб. науч. тр. – Москва : Квант Медиа, 2021. – С. 206-211.