

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И
НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

Левкович Кристина Михайловна

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

1.5.5 – физиология человека и животных

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
кандидат биологических наук Украинцева Ю.В.

Москва – 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Сознание как способность воспринимать, взаимодействовать, и обмениваться информацией с окружающей средой и с другими в полной мере	16
1.1.1 Определение сознания	16
1.1.2 Суммарная активность электроэнцефалограммы и сознание. Поиски субстрата сознания среди электрофизиологических процессов мозга	17
1.2 Переход от сна к бодрствованию как модель для изучения механизмов сознания	19
1.3 Когнитивные компоненты вызванных потенциалов как индекс сознательного восприятия стимула.....	23
1.3.1 Прогностическое кодирование	23
1.3.2 Когнитивные компоненты вызванных потенциалов	24
1.3.3 Парадигма local-global	25
1.4 Постановка проблемы диссертационной работы.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1 Серия, направленная на апробацию экспериментальной парадигмы local-global	31
2.2 Пилотная серия, направленная на разработку экспериментальной парадигмы форсированных пробуждений от сна, с участием двух испытуемых	35
2.3 Основная экспериментальная серия	37
2.3.1 Испытуемые.....	37
2.3.2 Методика эксперимента	38
2.3.2.1 Подготовка к исследованию	38
2.3.2.2 Экспериментальная процедура.....	38
2.3.3 Опросники и стимульный материал.....	41
2.3.3.1 Предварительные опросные листы	41
2.3.3.2 Опросники для оценки уровня бодрствования и сонливости	42
2.3.3.3 Стимульный материал	42
2.3.3.4 Аппаратура, регистрация и анализ полисомнограммы.....	43
2.3.4 Предобработка данных и статистический анализ	45

2.3.4.1 Поведенческие данные	45
2.3.4.2 Вызванные потенциалы.....	45
2.3.4.3 Вызванная спектральная мощность ЭЭГ.....	46
2.3.4.4 Статистический анализ данных.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1 Данные скрининговых опросникам	50
3.2 Данные методик для оценки функционального состояния и субъективного уровня бодрствования и сонливости.....	50
3.3 Данные анализа ПСГ	53
3.4 Критерии разделения форсированных пробуждений на последовательные этапы	55
3.5. Сравнение ЭЭГ и поведенческих характеристик форсированных пробуждений из третьей стадии и из парадоксального сна	57
3.5.1 Типы пробуждений от сна.....	57
3.5.2 Сравнение латентности и длительности каждого из этапов пробуждений из третьей стадии и из парадоксального сна.....	58
3.5.3 Сравнение латентности и длительности каждого из этапов пробуждений отдельно для последовательностей, содержащих локальные и глобальные нарушения регулярности следования стимулов	61
3.5.4 Циркадианный фактор.....	65
3.6 Вызванные потенциалы.....	65
3.6.1 Вызванные потенциалы в бодрствовании	66
3.6.1.1 Последовательность с локальным нарушением регулярности следования стимулов	66
3.6.1.2 Последовательность с глобальным нарушением регулярности следования стимулов	69
3.6.2 Вызванные потенциалы, зарегистрированные в сессии с пробуждением из третьей стадии сна.....	70
3.6.2.1 Последовательность с локальным нарушением регулярности следования стимулов	70
3.6.2.2 Последовательность с глобальным нарушением регулярности следования стимулов	72
3.6.2.3 Анализ целевых и нецелевых пачек.....	74
3.6.3 Вызванные потенциалы, зарегистрированные в сессии с пробуждением из парадоксального сна	76

3.6.3.1	Последовательность с локальным нарушением регулярности следования стимулов	76
3.6.3.2	Последовательность с глобальным нарушением регулярности следования стимулов	77
3.6.3.3	Анализ целевых и нецелевых пачек.....	78
3.7	Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования девиантных и стандартных сегментов и предшествующей девиантному стимулу активности	78
3.7.1	Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования в сессии с пробуждением из третьей стадии сна	79
3.7.1.1	Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования девиантных и стандартных сегментов в последовательностях с локальными нарушениями регулярности следования стимулов	79
3.7.1.2	Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования девиантных и стандартных сегментов в последовательностях с глобальными нарушениями следования стимулов	81
3.7.1.3	Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования ЭЭГ-активности, предшествующей появлению девиантного стимула в последовательностях с объединенными локальными и глобальными нарушениями следования стимулов.....	83
3.7.2	Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования этапов в сессии с пробуждением из парадоксального сна.....	85
3.7.2.1	Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования девиантных и стандартных сегментов в последовательностях с локальными нарушениями регулярности следования стимулов	85
3.7.2.2	Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования девиантных и стандартных сегментов в последовательностях с глобальными нарушениями следования стимулов	86
3.7.2.3	Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования этапов в последовательностях с объединенными локальными и глобальными нарушениями следования стимулов.....	86
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....		88
4.1	Влияние форсированных пробуждений на качество сна, уровень сонливости и функциональное состояние испытуемых	88
4.2	Последовательные этапы форсированных пробуждений.....	90
4.3	Вызванные потенциалы мозга на последовательных этапах пробуждений	91

4.4 Изменения суммарной ЭЭГ на последовательных этапах пробуждения ..	96
4.5 Ограничения интерпретации результатов исследования.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Испытуемый 1.....	125
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Испытуемый 2.....	128
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Предварительные опросники	131
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Письмо-приглашение.....	136
ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Информированное согласие.....	138
ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Протокол эксперимента.....	140
ПРИЛОЖЕНИЕ 7. Опросники для оценки уровня сонливости	141
ПРИЛОЖЕНИЕ 8. Опросник о качестве ночного сна	143
ПРИЛОЖЕНИЕ 9. Показатели латентности этапов для звуковых последовательностей, содержащих локальные и глобальные нарушения регулярностей в сессии с пробуждениями из третьей стадии сна для двух испытуемых	144
ПРИЛОЖЕНИЕ 10. Сравнение максимальной разницы амплитуд между звуками для последовательностей с локальным нарушением регулярности	145
ПРИЛОЖЕНИЕ 11. Сравнение максимальной разницы амплитуд между звуками для последовательностей с глобальным нарушением регулярности	147
СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Исследование механизмов сознания и его соотношения с физическим миром – важнейшая проблема философии, психологии и наук о мозге. Несмотря на то, что неоднократно изучались нейрофизиологические корреляты сознания в патологии (в коме, у пациентов с поражениями головного мозга (Faugeras et al., 2011; Sanders et al., 2013; Tzovara et al., 2015), под действием разных фармакологических агентов (Nourski et al., 2018; Shirazibeheshti et al., 2018; Uhrig et al., 2016) и в норме во время разных фаз и стадий сна (Strauss et al., 2015), тем не менее, до сих пор вопрос его нервного субстрата и механизмов остается открытым.

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 пациентов, страдающих от 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 пациентов, страдающих от инсомнии, характеризующейся недооценкой времени, проведенного во сне (Riemann et al., 2012).

Несмотря на бесспорную значимость исследований сознания в клинике, интерпретация результатов этих работ имеет свои ограничения, поскольку не дает полного представления о механизмах сознания в норме. Помимо этого, попытки экспериментальных исследований механизмов сознания сталкиваются с проблемой выбора адекватной модели. Нам представляется целесообразным использовать в качестве экспериментальной модели переход от сна к

бодрствованию, который представляет собой последовательную смену широкого спектра различных уровней сознания – от его отсутствия до высокоуровневого бодрствующего сознания.

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 как «способность воспринимать, взаимодействовать, и обмениваться информацией с окружающей средой и с другими в полной мере» (Zeman, 2001, p. 1265) 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: то ли необходима активация лобных и теменных отделов (Dehaene, Changeux, 2011), или синхронизация нейронных популяций в гамма-диапазоне (Crick, Koch, 1990; Malsburg, 1995), или достаточно локальной активации коры - задней кортикальной “hot zone” (затылочная и теменная доли) (Rees et al., 2002;

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), и при этом распределение альфа-ритма по коре должно быть «правильным», т.е. он должен преобладать в теменно-затылочных отделах коры (Vijayan et al., 2013). 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; Başar, 2012; Karoui El et al., 2015; 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 электроэнцефалограмме (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 восстанавливаться значительно позже. Но когда же происходит когнитивное пробуждение, то есть осознание стимула? Возможно, осознавать значимые сигналы человек начинает раньше, чем реагировать на них?

Поэтому мы решили исследовать переход от сна к бодрствованию. Подавая во время него стимулы и регистрируя на них вызванные потенциалы (ВП) и моторные реакции, можно прозондировать этот переход и определить, в какой момент к человеку возвращается способность сознательно реагировать на внешние стимулы, а именно, в какой момент восстанавливаются когнитивные компоненты ВП в ответ на значимые сигналы, что можно рассматривать как когнитивное пробуждение. Мы также сможем определить, совпадает ли этот момент с поведенческим пробуждением, т.е. с восстановлением моторных

реакций на эти сигналы, что 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. Регистрируя ВП и моторные реакции на простые и сложные стимулы, мы сможем также ответить на вопрос, не связано ли это отставание с тем, что еще на уровне анализа сенсорных сигналов деятельность мозга остается нарушенной. В итоге, мы сможем понять, дефицит каких именно функций – анализа сенсорных сигналов, осознания значимости стимула или формирования двигательного ответа – обуславливает задержку поведенческого пробуждения.

Далее, проанализировав биоэлектрическую активность мозга на этих этапах пробуждения, можно описать основные 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 из 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;

3. Определить совпадает ли восстановление когнитивных компонентов ВП на внешние сигналы с восстановлением альфа-ритма в суммарной 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.

Гипотеза исследования

Мы предполагали, что:

1. Восстановление сознания при пробуждении из парадоксального сна будет проходить быстрее, чем при пробуждении из третьей стадии сна;
2. Восстановление альфа-ритма в суммарной ЭЭГ будет происходить раньше, чем восстановление моторного ответа на стимулы;
3. Когнитивные компоненты ВП в ответ на значимый сигнал, мы регистрируем раньше, чем моторный ответ на них;
4. Восстановление когнитивной и моторной реакции на простые стимулы произойдет быстрее, чем на сложные.

Научная новизна

В рамках исследования впервые устанавливается соответствие между характерными для перехода от сна к бодрствованию изменениями физиологических процессов и этапами восстановления сознания и когнитивных функций. Несмотря на неослабевающий интерес к теме сознания, большинство работ, посвященных ей, проводятся в клинике, на пациентах с поражениями головного мозга. Соответственно, интерпретация результатов этих исследований

имеет свои ограничения, поскольку не дает полного представления о механизмах сознания в норме.

В нашем исследовании мы решили изучать переход от сна к бодрствованию в ходе форсированного пробуждения – т.е. пробуждения, вызванного внешним сигналом (громким звуком), и был создан подход, когда сразу после пробуждающего звука предъявляются целевые и нецелевые стимулы с одновременной регистрацией ВП мозга и моторных ответов на них. В итоге эта парадигма позволяет объективно изучать широкий спектр изменений уровня сознания у здорового человека. Поэтому новизна исследования определяется, прежде всего, тем, что в ходе выполнения проекта был применен новый экспериментальный подход – регистрация ВП и моторных ответов в процессе форсированного пробуждения – для исследования механизмов сознания и последовательности их активации в континууме перехода от сна к бодрствованию. Новый подход был необходим, поскольку несмотря на то, что большое количество работ было посвящено изучению сонной инерции в первые минуты и часы бодрствования (Tassi, Muzet, 2000; Trotti, 2017), при этом практически не изучались процессы, происходящие в первые секунды пробуждения (Alcaide et al., 2021; Peter-Derex et al., 2015).

Мы первые поставили своей целью прозондировать первые секунды пробуждения при помощи регистрации ВП и моторного ответа и сравнить данные пробуждения из двух разных фаз сна. Поскольку третья стадия и парадоксальная фазы сна качественно отличаются друг от друга по характеру биоэлектрических процессов мозга и по уровню активации мозга, сравнительный анализ пробуждений из этих состояний позволяет приблизиться к пониманию нейрофизиологических механизмов сознания.

Теоретическая и практическая значимость

Научная значимость полученных результатов 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 появление альфа-активности не является надежным маркером восстановления сознания. Отставание восстановления сознания от восстановления альфа-ритма в суммарной ЭЭГ может обуславливать дефицит в когнитивных функциях и своевременных моторных реакциях на внешние стимулы, наблюдаемый при пробуждении от сна.

Также в настоящей работе мы показываем, что несмотря на то, что самая глубокая, третья, стадия ортодоксального сна и парадоксальный сон качественно отличаются друг от друга по активности основных нейромодуляторных систем (Holst, Landolt, 2018) и характеру биоэлектрических процессов (Ковальзон, 2011; Moszczynski, Murray, 2012), тем не менее, есть общие закономерности восстановления сознания при пробуждении из этих состояний. Различия между ними касаются только скорость восстановления когнитивной и моторной реакции в ответ на значимый сигнал.

В рамках данного проекта мы впервые применили метод регистрации ВП и моторного ответа в ответ на звуковые последовательности экспериментальной парадигмы local-global в ходе форсированных пробуждений. Парадигма local-global направлена на оценку уровня сознания у пациентов с нарушениями сознания (Bekinschtein et al., 2009; Faugeras et al., 2011; Perez et al., 2021), полученные нами новые знания об особенностях ее восприятия при восстановлении сознания у здорового человека будут способствовать развитию новых методов лечения и реабилитации таких пациентов.

На базе полученных результатов, возможно также создание 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 Р3a).

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 значительным и 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.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на расширенном заседании лаборатории высшей нервной деятельности человека, лаборатории математической нейробиологии обучения, лаборатории прикладной физиологии высшей нервной деятельности человека и лаборатории условных рефлексов и физиологии эмоций Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук (ИВНД и НФ РАН) (Протокол № 1 от 05.09.2022 г.).

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, четырех глав, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 168 наименований, а также списка публикаций по теме диссертации. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 9 рисунками, имеет 11 приложений.

Благодарность

Автор выражает сердечную благодарность за неоценимый вклад и поддержку в ходе выполнения настоящей работы руководителю диссертационной работы к.б.н. Украинцевой Юлии Валерьевне. Также автор признателен Сажину Сергею Сергеевичу за помощь в проведении ночных экспериментов, каждому сотруднику лаборатории высшей нервной деятельности человека за советы и ценные замечания и неоценимую помощь в ходе выполнения настоящей работы, сотрудникам ИВНД и НФ РАН за научные лекции, консультации и критические замечания, рецензентам данной работы, к.б.н. Чернышеву Борису Владимировичу и к.б.н. Салтыкову Константину Альбертовичу, которые нашли время ознакомиться с работой и своими замечаниями помогли сделать ее лучше. Автор также выражает глубокую признательность всем испытуемым, которые приняли участие в исследовании, за их терпение и за каждое их ночное пробуждение в лаборатории. И, конечно же, автор выражает особую благодарность ее близким людям за постоянную поддержку на протяжении всего научного пути.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Сознание как способность воспринимать, взаимодействовать, и обмениваться информацией с окружающей средой и с другими в полной мере

1.1.1 Определение сознания

Быть в сознании подразумевает иметь субъективные переживания событий внешнего мира – иметь ощущения, вызываемые зрительными образами, звуками, собственными мыслями и чувствами, а также быть способным дать самоотчет об этих событиях и переживаниях.

Однако, что есть сознание? Основная проблема всех исследований в философии, психологии, нейрофизиологии, направленных на изучение сознания, заключается в том, что общепринятого определения, что есть сознание, до сих пор нет (Анохин, 2021; Zeman, 2001). Существует множество теорий и определений сознания (Baars, 1988; Dehaene, Changeux, 2011; James, 1890; Posner, Raichle, 1994; Zeman, 2001). Однако многолетние клинические исследования позволили определить основные черты функционального состояния пациентов, чтобы сказать, что они находятся в сознании – это ответная реакция на внешние стимулы и связанность с окружающей средой (Luppi et al., 2021). Поэтому в нашем исследовании сознание мы определяем как «Способность воспринимать, взаимодействовать, и обмениваться информацией с окружающей средой и с другими в полной мере» (Zeman, 2001, p. 1265). Какие же нейронные процессы лежат в основе сознания?

1.1.2 Суммарная активность электроэнцефалограммы и сознание. Поиски субстрата сознания среди электрофизиологических процессов мозга

Активированная ЭЭГ – это низковольтная быстрая активность, наблюдаемая в записи ЭЭГ во время активного бодрствования, также называемая десинхронизированной ЭЭГ (Moruzzi, Magoun, 1949) была одним из первых кандидатов в электрофизиологические индексы сознания и до сих пор является одним из наиболее чувствительных и удобных маркеров. При засыпании таламические нейроны гиперполяризуются, они переключаются с тонического на фазический (пачечный) тип импульсации (разрядов), что приводит к синхронизации ЭЭГ в сигма- (12–14 Гц) и тета- (5–8 Гц) диапазонах (Steriade, 2000). Далее по мере углубления сна корковые нейроны вовлекаются в синхронную активность с перемежающимися деполяризованными up- и гиперполяризованными down- состояниями с частотой 0.8-1.2 Гц (Steriade et al., 2001). Как было показано в различных исследованиях в норме, в патологии и с применением фармакологических агентов, эта последовательность физиологических сдвигов приводит к исчезновению сознания (Brown et al., 2010). Такой бистабильный режим работы больших популяций нейронов приводит к нарушению взаимодействий между отделами мозга и несовместим с высокоуровневыми сознательными переживаниями (Andrillon, Kouider, 2020).

Однако было показано, что для низкоуровневых процессов сознания может быть достаточно локальной активации коры, в то время как остальной мозг спит глубоким сном. В частности, если непосредственно перед пробуждением из третьей стадии сна в теменно-затылочных областях (“hot zone”) отмечались признаки локальной активации ЭЭГ, то, проснувшись, испытуемые сообщали о том, что видели сновидения (Siclari et al., 2017). Таким образом, возможно, что протекание некоторых сознательных процессов может обеспечиваться локальной активацией даже несмотря на то, что в других зонах в это время регистрируется низкочастотный дельта-ритм.

Существуют также свидетельства того, что анализ отдельных признаков сигналов возможен и во время сна, на фоне характерных для него

электрофизиологических феноменов: медленных дельта-волн, сигма-веретен и К-комплексов, хотя данные литературы по этому вопросу противоречивы. В соответствии с устоявшимся мнением, сигма-веретена, возникающие в таламусе, блокируют восприятие внешних сигналов (Fuller et al., 2011), однако некоторые работы свидетельствуют о сохранении ответов на звуки в первичной слуховой коре во время генерации сигма-веретена (Jones, 1998; Laureys et al., 2002). К-комплексы, возникающие в ответ на сенсорную стимуляцию (Lehky, Maunsell, 1996), традиционно рассматриваются как механизм, препятствующий активации коры (Wilke et al., 2009). Однако известно также, что они сопровождаются процессами, способствующими когнитивному анализу значимых стимулов. Например, активация первичной слуховой коры усиливается в ответ на тоны, которые сопровождались К-комплексами, в отличие от тонов, которые ими не сопровождались (Reingold, Merikle, 1988). Таким образом, сигма-веретена, медленные (дельта- и тета-) волны и К-комплексы нарушают осознанное взаимодействие с внешней средой, хотя досознательная, автоматическая детекция простых изменений сенсорных сигналов может сохраняться и во сне.

Для обеспечения сознания важен большой репертуар паттернов активности нейронных ансамблей (Tononi, 2012). Это подтверждается данными электрофизиологических и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) исследований, свидетельствующих о том, что с ростом уровня сознания увеличивается количество уникальных паттернов нейронной активности (Hudetz et al., 2015; Solovey et al., 2015) и конфигураций функциональной коннективности мозга (Barttfeld et al., 2015). Помимо этого, неоднократно было показано, что сознание требует интегрированного нервного субстрата (Tononi, 2012). фМРТ исследования функциональной коннективности при засыпании (Tagliazucchi, Laufs, 2014), под анестезией (Boly et al., 2012; Monti et al., 2013) и в коме (Achard et al., 2012) показали, что по мере того как исчезает сознание, дистантная синхронизация и функциональная связность снижаются и растет разобщение активности отдельных областей коры. На основании данных литературы можно предположить, что для восстановления сознания и

способности к анализу информации необходимо появление альфа-ритма, как механизма дистантной синхронизации разных областей коры (Oizumi et al., 2014). И действительно, восстановление сознания у пациентов сопровождается изменением суммарной ЭЭГ активности от доминирования дельта- через тета- к преобладанию альфа-частоты (Schiff et al., 2014). Хотя клинические исследования показали, что определение присутствия сознания на основе только лишь присутствия альфа-ритма в суммарной ЭЭГ не всегда возможно, например, у пациентов с тяжелой postanоксической комой может регистрироваться альфа-ритм, широко распространенный по коре (Westmoreland, 1975). По-видимому, важны также такие характеристики альфа-ритма, как его частота, распределение по коре, реактивность.

Таким образом, до сих пор неясно, какой минимальный уровень бодрствования является достаточным для восприятия простых стимулов (например, детекции девиантов в парадигме oddball), и какой минимальный уровень бодрствования требуется для анализа сложных стимулов (например, изменений сложных паттернов сигналов). А также каковы электрофизиологические характеристики этих состояний. Ответы на эти вопросы приблизят нас к пониманию механизмов восстановления и поддержания сознания.

1.2 Переход от сна к бодрствованию как модель для изучения механизмов сознания

Важную роль в поддержании бодрствования играет активность гетерогенных нейронных популяций ствола мозга, гипоталамуса и базальной области переднего мозга, которые диффузно иннервируют таламические и кортикальные нейроны и обуславливают их деполяризацию, тем самым способствуя эффективным взаимодействиям между корковыми областями и создавая необходимые условия для существования сознания (Grady et al., 2022;

Moruzzi, Magoun, 1949; Parvizi, Damasio, 2001; Parvizi, Damasio, 2003). Поэтому, по мере того как снижается активность подкорковых активирующих систем, доминирующая роль переходит к центрам регуляции сна и его функций, которые обуславливают преобладание в мозге процессов, затрудняющих поддержание сознания (Brown et al., 2010; Moruzzi, Magoun, 1949; Steriade et al., 1993).

Вследствие этого, несмотря на то что во время сна сохраняется способность мозга детектировать изменения простых, сенсорных признаков внешних стимулов (Atienza et al., 2001), более сложные изменения, например, изменения их паттернов, спящим мозгом не воспринимаются (Strauss et al., 2015) и требуют бодрствующего состояния сознания (Farthouat et al., 2018; Strauss et al., 2015). Переход от сна к бодрствованию происходит не одномоментно, он требует скоординированной работы многих нервных центров (Scammell et al., 2017) и в зависимости от стадии сна, из которой осуществляется пробуждение, требуется от 10 до 30 секунд для того, чтобы биоэлектрические процессы мозга приняли вид, характерный для бодрствования. Также и способность к высокоуровневому анализу информации восстанавливается не сразу (Feltin, Broughton, 1968), и после восстановления в течение десятков минут может подвергаться влиянию инерции сна, замедляющей скорость и снижающей точность мышления и деятельности (Burke et al., 2015; Santhi et al., 2013; Trotti, 2017). Однако даже после преодоления эффектов инерции сна человеку не всегда удается достичь полной бдительности – повышенной активности нейрональных систем, участвующих во взаимодействии с внешним миром и их полной готовности к реакции.

Чем определяется уровень бдительности? Всегда ли в состоянии бодрствования мы бодрствуем? Исследования последних лет свидетельствуют о том, что сон и бодрствование не являются дискретными, взаимоисключающими состояниями, а представляют собой континуум (Nobili et al., 2012; Pigarev et al., 1997). У пациентов помощью электродов, вживленных в кору и подкорковые структуры, удалось проследить неодновременное наступление сна в разных структурах мозга (Nobili et al., 2012). В частности, таламус и гиппокамп

начинают генерировать медленные волны, раньше, чем кора больших полушарий, это рассогласование ЭЭГ признаков уровней бодрствования может длиться больше десяти минут. Не только при засыпании, но и посреди рабочего дня отдельные структуры мозга могут демонстрировать ЭЭГ, характерную для сна. Когда гомеостатический фактор (недосып) либо циркадианный (джетлаг, либо бодрствование ночью) обеспечивают высокое давление сна, в ЭЭГ часто можно наблюдать «островки сна» - когда отдельные зоны мозга входят в бистабильный режим работы, характерный для ортодоксального сна, что влечет за собой нарушение текущей деятельности (Andrillon et al., 2021; Hung et al., 2013). При помощи позитронно-эмиссионной томографии было продемонстрировано, что даже частичная депривация сна влияет на скорость восстановления BOLD (blood oxygen level dependent) сигнала при пробуждении и, как следствие, на внимание и скорость реакции (Poudel et al., 2013).

Переходные состояния между сном и бодрствованием представляются нам особенно интересными в свете исследования механизмов сознания, так как дают уникальную возможность моделировать широкий спектр состояний от полного отсутствия сознательных переживаний через диссоциированные состояния до полной бдительности и осознанности.

Две фазы сна – ортодоксальная и парадоксальная – характеризуются различными нейрофизиологическими процессами и различными состояниями сознания (Gompf, Anaclet, 2020; Hobson, 2009; Scammell, 2015). Помимо этого, они различаются и в отношении способности к восприятию и анализу сенсорных сигналов (Andrillon et al., 2017; Portas et al., 2000; Strauss et al., 2015), а также в отношении скорости восстановления сознания при пробуждении (Åkerstedt et al., 2002).

Для самой глубокой, третьей, стадии ортодоксального сна, которую часто называют дельта-сном, характерно бистабильное состояние большинства нейронных ансамблей коры, состоящее из деполяризованной up- и гиперполяризованной down-фазы (Steriade et al., 2001). Соответственно, в этом состоянии на любой надпороговый сенсорный стимул мозг отвечает генерацией

стереотипного двухфазного ответа, состоящего из позитивного (up) и негативного (down) колебания, именуемого К-комплексом (Halász, 2016). Эта же фаза сна характеризуется наибольшим угнетением сознания (отсутствием каких-либо сновидений) (Tononi, 2012), высокими порогами пробуждения (Feltin, Broughton, 1968) и выраженной инерцией сна (Trotti, 2017). По мере перехода к более поверхностному сну, бистабильность становится менее выраженной, паттерны вызванных потенциалов мозга усложняются, а также богаче становится и содержание сознания во сне – если разбудить во время второй стадии, то человек часто сообщает о сновидениях, например мыслях или образах (Nieminen et al., 2016). Форсированное пробуждение из третьей стадии сна занимает десятки секунд, во время которых картина ЭЭГ закономерно меняется: появляются сигма-веретена, частота дельта-ритма увеличивается, на дельта-волны накладывается альфа- и бета-активность (Peter-Derex et al., 2015).

Во время парадоксального сна ЭЭГ качественно отличается от ЭЭГ, характерной для третьей стадии сна: отсутствуют дельта-волны, преобладает низкоамплитудная и десинхронизованная активность, сходная с ЭЭГ в бодрствовании (Iber et al., 2007). И хотя порог пробуждения почти так же высок, как и в третьей стадии сна (особенно во время его фазической стадии) (Broughton, 1968; Simor et al., 2020), но при предъявлении значимых стимулов человек просыпается намного легче и быстрее, чем из третьей стадии сна (Åkerstedt et al., 2002; Hobson, 2009), и при этом почти не ощущает инерции сна (Trotti, 2017). Есть данные о том, что во время парадоксального сна частично сохраняется способность к восприятию сложных сигналов (Andrillon et al., 2017; Simor et al., 2020), и при пробуждении восстановление этой способности происходит намного быстрее, чем при выходе из третьей стадии сна (Broughton, 1968).

Поскольку при пробуждении ото сна бодрствующее сознание, т. е. способность воспринимать, взаимодействовать, и обмениваться информацией с окружающей средой и с другими в полной мере, возникает на сразу, поэтому можно попытаться проследить последовательные этапы восстановления сознания при пробуждении из двух фаз сна.

1.3 Когнитивные компоненты вызванных потенциалов как индекс сознательного восприятия стимула

1.3.1 Прогностическое кодирование

Способность головного мозга создавать временные прогнозы является фундаментальным адаптивным механизмом поведения для того, чтобы снизить энергозатраты для предсказуемых повторяющихся во времени стимулов и быть способным среагировать на новые неожиданные (Correa et al., 2005; Karoui El et al., 2015). В основе такой способности лежит принцип прогностического кодирования, осуществляемое головным мозгом для создания и обновления внутренней модели внешнего мира. Эта модель обладает свойством создания предсказаний сенсорного ввода, которые сравниваются с фактическим сенсорным вводом, поступающим извне. И если поступающий сенсорный ввод отличается от поступающего, то в результате сравнения возникает ошибка прогнозирования, которая затем используется для корректировки внутренней модели для того, чтобы минимизировать ошибку прогнозирования и увеличить точность определения последующих стимулов (Friston, 2005). Эта форма двунаправленного обмена информацией также занимает центральное место в ведущих теориях функций мозга и сознания (Dehaene, Changeux, 2011; Tononi et al., 2016).

Также было показано, что эта модель имеет сложноорганизованную иерархию анализа информации, поэтому детекцию ошибки прогнозирования можно проследить на ее разных уровнях – как на первом уровне (first order) при восприятии простых сигналов, либо их изменений, так и на втором уровне (second order) при анализе сложной информации (Heilbron, Chait, 2018; Ivry, Schlerf, 2008). Проследить разницу в двух стратегиях анализа данных можно проследить при помощи регистрации и анализа вызванных потенциалов (Friston, 2005; Wacongne et al., 2012).

1.3.2 Когнитивные компоненты вызванных потенциалов

Метод регистрации вызванных потенциалов (ВП) дает возможность определить, реагирует ли мозг на внешние стимулы, и способен ли он к анализу характеристик стимулов, например, детектирует ли он изменения частоты или паттерна сигнала (Atienza et al., 2002). В основе методики лежит принцип прогностического кодирования – способность выявлять регулярность следования стимулов и далее реагировать на нарушения этой регулярности (Friston, Kiebel, 2009). При этом в ВП появляются специфические компоненты, связанные с ошибкой прогнозирования: ранние компоненты ВП отражают автоматическую сенсорную обработку информации, а поздние компоненты – высокоуровневый когнитивный анализ (Neuloh, Curio, 2004; Sur, Sinha, 2009). Например, негативность рассогласования (НР / mismatch negativity – MMN) – это автоматическая реакция мозга на изменение простых, сенсорных, характеристик стимула (Näätänen et al., 1978), и она возникает даже при низких уровнях сознания (Atienza et al., 2002; Näätänen et al., 2007). На изменения более сложных признаков, например паттернов, в соответствии с которыми сгруппированы сигналы, обычно регистрируется когнитивный компонент P300, в котором часто выделяют два субкомпонента – P3a и P3b, – и который считается признаком высокого уровня сознания (Banks et al., 2020; Bekinschtein et al., 2009; Chennu et al., 2013; Polich, 2007).

P300 (>300 мс от начала стимула), а именно ее более поздняя составляющая P3b, является одним из наиболее изученных электрофизиологических маркеров сознания. Исследования, в которых использовались различные парадигмы с сенсорной маскировкой, флуктуациями внимания и манипуляциями с интенсивностью стимулов, показали, что P3b является надежным коррелятом субъективной детекции стимула (Cul Del et al., 2007; Dehaene, 2001; Sergent et al., 2005). Поэтому P3b – показатель нелинейного усиления корковой активности в распространенных нейронных сетях, включающих лобно-теменные области, – стал рассматриваться как индекс осознанного восприятия (Dehaene, Changeux, 2011).

Было показано, что во время третьей стадии сна регистрируется НР на девиантный стимул в парадигме oddball (Liaukovich et al., 2018), то есть сохраняется реакция на изменения простых, сенсорных, признаков стимула. Но при этом более сложные изменения – изменения паттернов стимулов не воспринимаются. Например, как во время третьей стадии сна (Liaukovich et al., 2018), так и во время парадоксального сна (Strauss et al., 2015) при предъявлении звуков, сгруппированных в пачки, появление пачки с отличающимся паттерном не вызывает каких-либо изменений ВП. Это заставляет предположить, что если bottom-up процессы во время сна сохраняются, то top-down связи не функционируют (Strauss et al., 2015). Возможно, это связано с угнетением кортико-кортикальных связей, которое происходит во время сна (Massimini et al., 2005; Massimini et al., 2010). Выявление регулярностей и закономерностей следования стимулов требует участия протяженных нервных сетей, охватывающих лобно-теменно-височные отделы коры (Cunillera et al., 2009; Karuza et al., 2013; McNealy et al., 2006). Сниженная метаболическая активность в этих областях во время сна (Tatsuno, 2015) может объяснять неспособность спящего мозга реагировать на изменения регулярностей.

Таким образом, анализ когнитивных компонентов ВП в ответ на простые и сложные изменения сигналов может служить адекватным методом отслеживания флуктуаций сознания.

1.3.3 Парадигма local-global

Для отслеживания динамики флуктуаций уровня сознания можно применить парадигму local-global, которая предполагает организацию акустических стимулов таким образом, чтобы иметь возможность регистрировать ВП на временные нарушения регулярности их следования, которые бывают «локальными» по времени или «глобальными», т.е. в течение нескольких секунд (Bekinschtein et al., 2009) (пример, см. Рисунок 1, с. 40).

Методика эксперимента в парадигме local-global включает последовательность стимулов, содержащая два типа нарушения регулярности

следования стимулов: локальные и глобальные. Два звука – стандартный (С), т.е. часто повторяющийся и девиантный (Д), редко повторяющийся, сгруппированы в пачки по пять стимулов в каждой. Последовательность с локальным нарушением регулярности следования стимулов состоит из пачек, в которых все пять стимулов одинаковые – это local стандарты (ЛС) (ССССС), и изредка встречается пачка, где пятый стимул девиантный – local девиант (ЛД), т.е. отличающийся по своим характеристикам (ССССД). Такая последовательность позволяет регистрировать НР и Р3а (Bekinschtein et al., 2009) – реакцию на появление одного отличающегося тона среди серии одинаковых, или детекцию локального, простого, изменения, т.е. сенсорного изменения характеристик стимула. И наоборот, появление отличающихся пачек стимулов среди многократно предъявляемых одинаковых пачек (пачка ССССС (global девиант (ГД)) среди повторяющихся пачек СССССД (global стандарт (ГС))) будет вызывать реакцию на изменение паттерна стимулов, или глобальное, сложное, изменение. Ответы на такие изменения – Р300, а именно, его более поздний субкомпонент Р3b, регистрируется только в том случае, если субъект находится в сознании и произвольно направляет внимание на глобальные регулярности акустической среды.

Эта парадигма позволяет по выраженности когнитивных компонентов ВП разграничить уровни сознания, которые коррелируют с уровнями внимания: низкий, или неосознанный, и высокий, осознанный и направленный (Bekinschtein et al., 2009). При помощи фМРТ исследования было показано, что в ответ на local девиант активируется первичная сенсорная кора (Bekinschtein et al., 2009), поэтому детекция локальных нарушений следования стимулов возможна и при низком уровне внимания (Nourski et al., 2018). В то время как в ответ на global девиант, т.е. появление отличающейся пачки звуков, активируется обширная лобно-затылочная сеть (Bekinschtein et al., 2009; Strauss et al., 2015), а реакции на глобальные нарушения регулярности следования стимулов требуют для своей реализации более высокого уровня сознания. ВП на такие изменения регистрируются только в случае сознательного выявления

глобального нарушения регулярности следования стимулов (Bekinschtein et al., 2009; Chennu et al., 2013; Strauss et al., 2015).

НР регистрируется у людей в вегетативном состоянии (Bekinschtein et al., 2009; Faugeras et al., 2011), в первой и второй стадиях сна и в парадоксальном сне, но с редуцированной формой пиков ВП (Strauss et al., 2015). Компонент P3a, также, как и НР, который также регистрируется при произвольном переключении внимания: неосознанном определении разницы между предъявляемыми стимулами (Alho et al., 1998). НР и P3a отражают бессознательную оценку статистической нерегулярности, присущая как локальной, так и глобальной нерегулярностям (Naccache et al., 2015; Tzovara et al., 2015). В то время как компонент P300 и его субкомпонент P3b отражают осознанное направленное внимание (Naccache et al., 2015), и он может отсутствовать у людей, которые хоть и находятся в бодрствующем состоянии, но не сосредоточены на задании (Bekinschtein et al., 2009; King et al., 2013), в первой и второй стадиях сна, в парадоксальном сне (Strauss et al., 2015), а также у тех, кто различает стимулы наугад (Picton, 1992). Таким образом, P3b для локальной нерегулярности и P300 для глобальной нерегулярности отражают процесс изменения репрезентации стимула в сознании и осознание значимости стимула (Naccache et al., 2015).

Таким образом, эти два типа звуковых последовательностей позволяют разграничивать разные уровни осознания информации. И, регистрируя ВП на эти последовательности, мы можем прозондировать переход от сна к бодрствованию и определить момент, на котором восстанавливается осознанная реакция на стимулы.

1.4 Постановка проблемы диссертационной работы

Научная проблема, на решение которой направлен проект – это выяснение механизмов поддержания сознания характер их активации при пробуждении.

Несмотря на то, что неоднократно изучались нейрофизиологические корреляты сознания в патологии (в коме, у пациентов с поражениями головного мозга (Tzovara et al., 2015)), под действием разных фармакологических агентов (Shirazibeheshti et al., 2018) и в норме во время разных фаз и стадий сна (Strauss et al., 2015), тем не менее, до сих пор вопрос его нервного субстрата и механизмов остается открытым. Нет также и 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, с. 1265).

В настоящее время выделяют 3 измерения сознания: уровень, содержание и форму (Northoff, 2013). Однако до сих пор не ясно, какие структуры мозга и на основе каких взаимодействий их обеспечивают. Мы решили посвятить наш проект изучению базового измерения сознания – его уровня, который тесно связан с активностью нейрофизиологических (Fisher, Appelbaum, 2010) систем поддержания бодрствования. 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.

Поскольку при пробуждении ото сна бодрствующее сознание восстанавливается не сразу, можно попытаться проследить последовательные

этапы его возникновения. Сначала появляются низкоуровневые формы сознания, когда человек еще не способен взаимодействовать с окружающей средой; и по мере восстановления активации мозга, характерной для бодрствования, сознание достигает высоких уровней, а именно, появляется способность анализировать информацию, поступающую извне, и адекватно реагировать на нее. Поэтому мы предположили, что форсированное пробуждение ото сна, а именно, спектр переходных состояний между сном и бодрствованием в процессе такого пробуждения, может послужить адекватной экспериментальной моделью для электрофизиологического исследования процессов, обеспечивающих восстановление бодрствующего уровня сознания.

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. Стимулы решено было взять из парадигмы local-global, которая содержит последовательности разной сложности (т.е. с локальными и глобальными нарушениями регулярности следования звуков) и позволяет разграничить вызванные ответы мозга, соответствующие более низким и более высоким уровням сознания. Используя такие последовательности, и регистрируя моторные ответы на девиантные стимулы можно прозондировать переход от сна к бодрствованию и определить:

- 1) в какой момент к человеку возвращается способность к досознательной, автоматической, детекции простых изменений стимулов, или локальных нерегулярностей;
- 2) в какой момент возвращается способность к восприятию сложных внешних стимулов, или глобальных нерегулярностей;

3) в какой момент возвращается способность к сознательному восприятию внешних стимулов, а именно, восстанавливается в ВП когнитивный компонент P300;

4) и, наконец, когда восстанавливаются правильные моторные ответы на целевые стимулы.

Полученные данные позволят ответить на вопрос, почему пробуждение от сна не происходит одномоментно, и какие именно функции (формирование моторного ответа или оценка значимости стимула) восстанавливаются медленнее всего. В итоге, мы сможем понять, дефицит каких именно функций – анализа сенсорных сигналов, осознания значимости стимула или формирования двигательного ответа – является 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.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть исследования включала три серии:

- 1) серия, направленная на апробацию экспериментальной парадигмы local-global;
- 2) пилотная серия, направленная на разработку экспериментальной парадигмы, позволяющей по ВП и моторным ответам отслеживать восстановление осознанной реакции на внешние стимулы в ходе форсированного пробуждения от сна;
- 3) основная экспериментальная серия.

2.1 Серия, направленная на апробацию экспериментальной парадигмы local-global

Работа над исследованием началась с подбора подходящей под цель исследования экспериментальной парадигмы и стимульного материала: необходимо было подобрать методы, позволяющие отслеживать бессознательные и сознательные процессы обработки информации, а также надежно их разграничивать. Поскольку реализация принципа прогностического кодирования различна на разных уровнях активации мозга – в бодрствовании и в разных фазах сна (Украинцева и др., 2020), ходе анализа литературы мы предположили, что для лучшего понимания механизмов активации сознания при пробуждении целесообразно проследить восстановление прогностического кодирования как важной характеристики сознания. Для того, чтобы иметь возможность отслеживать реализацию этого принципа на разных уровнях восприятия – досознательном и осознанном, была разработана специальная экспериментальная парадигма – парадигма local-global. Она предполагает регистрацию ВП в ответ на последовательности стимулов с локальными и

глобальными нарушениями регулярности их следования, и позволяет регистрировать специфические маркеры двух уровней осознания информации, низкого, или неосознанного, и высокого, предполагающего осознанное и направленное внимание (Bekinschtein et al., 2009).

Эта парадигма была многократно апробирована как на группе нормы (Chennu et al., 2013; Marti et al., 2014; Strauss et al., 2015), так и в клинике (Faugeras et al., 2011; Perez et al., 2021). В большинстве исследований, в которых использовалась парадигма local-global, разница между стимулами была хорошо выражена (например, звук, состоящий из основного тона и двух обертонов, - 350, 700, и 1400 Гц и второй звук - 500, 1000, и 2000 Гц, в статье (Bekinschtein et al., 2009)). В нашей серии, направленной на апробацию парадигмы, мы хотели усложнить задачу: разграничить эксплицитное и имплицитное научение и при этом избежать автоматизации действия. Так как звук, явно отличающийся по частоте, легко детектировать, особенно в последовательностях с локальным нарушением следования стимулов даже при пассивном прослушивании, поэтому мы решили взять звуки близкие по частоте (звук, состоящий из основного тона и двух обертонов, - 500, 1000, и 1500 Гц и второй звук - 505, 1010, и 1515 Гц) для того, чтобы разница между ними не была очевидной и испытуемым приходилось приложить усилия для их различения. Мы предположили, что поскольку разница между тонами была невелика, регистрируя ВП в ответ на последовательности с локальными и глобальными нарушениями при пассивном прослушивании звуков, мы могли бы зарегистрировать имплицитное научение, т.е. неосознанное распознавание нерегулярности следования стимулов, и проследить различия в неосознанном восприятии локальной, низкоуровневой, и глобальной, высокоуровневой и сложноорганизованной, нерегулярности, и возможный переход их осознания на эксплицитный уровень, т.е. осознанное понимание правил организации паттернов стимулов во времени.

Далее мы разрабатывали наиболее адекватный нашей цели и задачам дизайн эксперимента. Прежде всего мы подбирали оптимальный способ предъявления стимулов и реагирования на них: предъявление стимулов в

активной парадигме, либо в пассивной, либо в состоянии отвлеченного внимания. Сначала мы решили остановиться на применении парадигмы local-global при пассивном прослушивании трудноразличимых звуков, чтобы можно было сопоставить данные с прослушиванием звуковых последовательностей во сне, т.е. в состоянии, в котором возможно только имплицитное обучение.

Было проведено 20 экспериментов с участием 20 праворуких испытуемых без неврологических нарушений и нарушений сна. В пассивном бодрствовании включались последовательности парадигмы local-global с трудноразличимыми звуками. Их задачей было спокойно лежать с закрытыми глазами и думать о своем в течение 16 минут (мин) (8 мин звучала последовательность с локальным нарушением регулярности следования стимулов и 8 мин – с глобальным). До пассивного бодрствования они выполняли активную задачу oddball, для того чтобы оценить, насколько хорошо они различали звуки (Liaukovich et al., 2022).

Полученные результаты показали, что несмотря на то, что при активном выполнении задания (нажатии на кнопку мыши при появлении целевого звука) среднее число правильных ответов не превышало 40%, при организации этих звуков в паттерны при пассивном их прослушивании в ответ на трудноразличимые звуки в последовательности с локальным нарушением следования стимулов регистрируется P3a, в то время как при прослушивании последовательности с глобальным нарушением следования стимулов регистрируется лобный N400 (Liaukovich et al., 2022). И P3a, и N400 – компоненты, которые отражают неосознанное восприятие нарушения следования стимулов, поэтому можно заключить, что даже при неосознанном (пассивном) прослушивании процесс обработки локальных и глобальных нерегулярностей различается. Таким образом, мы пришли к выводу, что парадигма local-global позволяет разграничить разные уровни осознания информации как в случае эксплицитной (Bekinschtein et al., 2009), так и в случае имплицитной обработки поступающих извне стимулов, и может быть с успехом применена в момент перехода от сна к бодрствованию, особенно на тех этапах

пробуждения, когда человек еще не способен формировать моторные ответы на стимулы.

Поскольку процент правильных ответов у испытуемых был невысок (40%), из-за этого при анализе данных было сложно определить момент, когда испытуемые начинали распознавать разницу между стимулами. Поэтому, чтобы избежать двусмысленности в интерпретации данных, для основной экспериментальной серии была выбрана классическая схема, когда разность между тонами была значительна. Поскольку в настоящем диссертационном исследовании нам важно было надежно разграничить высокоуровневые процессы, отражающие осознанное и направленное внимание, и автоматические, досознательные, реакции, поэтому было принято решение вернуться к активному распознаванию стимулов. Также мы ушли от схемы, когда испытуемые считают количество девиантных пачек (Bekinschtein et al., 2009), и попросили испытуемых нажимать на кнопку в ответ на них, чтобы вести объективную регистрацию моторных реакций.

В итоге в ходе серии была апробирована парадигма local-global, были созданы наборы стимулов: пары тонов, из которых состояли пачки. Был написан сценарий для предъявления стимулов и регистрации моторных ответов испытуемых в программном обеспечении (ПО) E-Prime 1.2 («Psychology Software Tools,», Питтсбург, Пенсильвания, США) и подачи меток на полисомнограмму. Также мы отработали процесс предобработки полученных данных в ПО BrainVision Analyzer 2.1 (Brain Products GmbH, Гильхинг, Германия) и подобрали адекватные статистические методы анализа полученных данных в ПО Statistica 10 (Stat Soft. Inc., Талса, Оклахома, США) и в пакете FieldTrip (Oostenveld et al., 2011), который написан для работы в программе Matlab (MATLAB 2018b, The MathWorks, Inc., Натик, Массачусетс, США).

2.2 Пилотная серия, направленная на разработку экспериментальной парадигмы форсированных пробуждений от сна, с участием двух испытуемых

Далее нам было необходимо разработать экспериментальную парадигму, позволяющую по ВП и моторным ответам отслеживать восстановление осознанной реакции на внешние стимулы в ходе пробуждения от сна. Чтобы упростить набор экспериментального материала, и попытаться стандартизировать скорость пробуждений мы остановились на форсированных пробуждениях, т.е. вызванных внешним сигналом, поскольку спонтанные пробуждения трудно предсказать и существуют значительные индивидуальные различия в их скорости, мы решили будить испытуемых ото сна громким звуком (100 дБ) и сразу предъявлять последовательности с локальными или глобальными нарушениями регулярности следования стимулов, для того, чтобы прозондировать переход от сна к бодрствованию и определить: в какой момент впервые восстанавливается способность к автоматической детекции сенсорных характеристик сигнала, а в какой момент времени восстанавливается осознанное восприятие и запоминание сложноорганизованных закономерностей следования стимулов.

Визуальный анализ первых экспериментальных ночей с пробуждениями, показал, что разные форсированные пробуждения хоть и различаются по скорости, тем не менее есть общие закономерности в появлении таких маркеров перехода к бодрствованию, как альфа-ритм и первый моторный ответ на целевые стимулы, поэтому все они могут быть разделены на одни и те же этапы, чтобы далее зарегистрированные ВП суммировать внутри каждого из этапов.

Поскольку на первые этапы попадало мало стимулов из-за быстрого перехода на следующий этап или из-за избыточной мышечной активации (артефактных сегменты были удалены из дальнейшего анализа), было решено объединять данные одноименных этапов разных пробуждений.

Чтобы апробировать разработанную нами экспериментальную парадигму, мы решили сначала набрать достаточное для статистического анализа количество данных на одном человеке для уменьшения их вариабельности из-за возможного индивидуального разброса. Поэтому в пилотном исследовании сначала участвовал один испытуемый. Мы провели 15 экспериментов (десять сессий с пробуждениями из третьей стадии сна — 29 пробуждений — и пять сессий с пробуждениями из парадоксального сна — 20 пробуждений) и оценили исследуемые эффекты на индивидуальных данных (см. ПРИЛОЖЕНИЕ 1).

Затем мы пригласили в исследование другого испытуемого, чтобы посмотреть, воспроизводятся ли закономерности, выявленные нами у первого испытуемого, у другого индивида. Он принял участие в 10 экспериментах (пять сессий с пробуждениями из третьей стадии сна - 16 пробуждений - и пять сессий с пробуждениями из парадоксального сна - 18 пробуждений) (см. ПРИЛОЖЕНИЕ 2).

В пилотной серии были созданы наборы стимулов: подобран громкий пробуждающий звук, пары тонов, из которых состояли пачки. Далее мы написали сценарий для предъявления стимулов и регистрации моторных ответов испытуемых в ПО Presentation (Neurobehavioral Systems, Inc., Беркли, Калифорния, США) и подачи меток на полисомнограмму. На двух испытуемых был отработан процесс предобработки полученных данных в ПО BrainVision Analyzer 2.1 (Brain Products GmbH, Гильхинг, Германия) и были подобраны статистические методы анализа полученных данных в ПО Statistica 10 (Stat Soft. Inc., Талса, Оклахома, США) и в пакете FieldTrip (Oostenveld et al., 2011) программы Matlab (MATLAB 2018b, The MathWorks, Inc., Натик, Массачусетс, США).

2.3 Основная экспериментальная серия

Поскольку результаты двух испытуемых, участвовавших в пилотной серии оказались схожими, в основной экспериментальной серии мы продолжили набор данных с участием других испытуемых, но с меньшим количеством экспериментальных сессий: у каждого из них было две сессии с пробуждениями из третьей стадии сна и две сессии с пробуждениями из парадоксального сна.

По мере добавления в анализ данных шести испытуемых, участвовавших в основной серии, эффекты, выявленные в пилотном исследовании, не изменились. С учетом улучшения статистической мощности полученных эффектов у восьми человек в работе будут представлены объединенные данные.

Каждый испытуемый участвовал как минимум в одной контрольной (или адаптационной) ночи, имевшей целью ознакомить его с условиями эксперимента, а также оценить его способность засыпать в непривычной обстановке и выявить возможные нарушения сна).

В итоге в пилотной и основной сериях всего было поставлено 64 эксперимента. Из них - 16 контрольных. За 48 экспериментальных ночей было получено 77 пробуждений из третьей стадии сна (три пробуждения были исключены по техническим причинам и 12 пробуждений были исключены, потому что позже они были засчитаны как пробуждения из второй стадии сна) и 86 пробуждений из парадоксального сна.

2.3.1 Испытуемые

В исследовании приняли участие восемь молодых людей (23 ± 3.02 года) без неврологических нарушений и нарушений сна. Для участия в исследовании приглашались юноши - правши в возрасте от 18 до 30 лет, у которых в анамнезе отсутствовали нарушения слуха, черепно-мозговые травмы, неврологические заболевания и жалобы на сон, чрезмерная дневная сонливость, они не принимали лекарства в течение месяца до начала эксперимента, а также без нарушения

суточных ритмов из-за смены часового пояса и (или) нарушения суточных ритмов из-за сменного (скользящего) графика работы (ПРИЛОЖЕНИЕ 3). Все участники исследования были проинструктированы, чтобы они воздержались от алкоголя в течение 24 часов и от кофеина (т. е. чая и кофе) в течение 6 часов до прихода в лабораторию (ПРИЛОЖЕНИЕ 4). 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.). Перед первым экспериментом всем испытуемым было предоставлено информированное согласие (ПРИЛОЖЕНИЕ 5), и после каждого эксперимента они получали денежное вознаграждение в размере 1000 рублей.

2.3.2 Методика эксперимента

2.3.2.1 Подготовка к исследованию

За неделю до экспериментов испытуемых проинструктировали поддерживать регулярный цикл сна-бодрствования с временем отхода ко сну с 23:00 до 01:00 и временем пробуждения с 07:00 до 09:00 и воздерживаться от дневного сна. Для контроля соблюдения этих инструкций их попросили вести ежедневный дневник сна (ПРИЛОЖЕНИЕ 4) и носить на запястье актиграф Xiaomi Mi Band в течение недели перед каждой экспериментальной сессией.

2.3.2.2 Экспериментальная процедура

Испытуемые приходили в лабораторию в 21:00 (Рисунок 1А). Перед первым экспериментом заполнялось информированное согласие (ПРИЛОЖЕНИЕ 6). В начале каждого эксперимента мы смотрели дневник сна и данные актиграфа для того, чтобы проверить не было ли сбоя в соблюдении режима. После этого испытуемым предлагался стандартизированный ужин (например, суп, пюре с курицей и овощной салат). Затем (примерно, в 21:30) они выполняли задания, оценивающие уровень внимания (психомоторный тест на устойчивость внимания (PVT)) и уровень сонливости (визуальная шкала сонливости (VASS) и Стэнфордская шкала сонливости (SSS)). К 22:10 участники

были готовы к постановке датчиков для регистрации ЭЭГ, электроокулограммы (ЭОГ) и электрокардиограммы. В 22:30 участники ложились в кровать в экспериментальной комнате. Лежа в постели, они выполняли задачу в бодрствовании с закрытыми глазами. Задача заключалась в отслеживании пачек, состоящих из звуковых последовательностей, содержащих локальные и глобальные нарушения следования стимулов (Рисунок 1Б), при этом нужно было нажимать на кнопку мыши, когда они слышали девиантную пачку – с более высоким пятым тоном при локальной нерегулярности и состоящую из пяти одинаковых тонов при глобальной нерегулярности. И в бодрствовании, и во время пробуждений использовалась мышь (The Lord of the Rings 3D Optical Mouse, 1600 dpi, Китай), 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 (звук 535 Гц, интенсивность 100 дБ, длительность 1000 мс) 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, либо 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. Затем испытуемые заполняли VASS, SSS и субъективный опросник на качество сна. После снятия электродов у участников была задача PVT. В конце исследования испытуемые завтракали.

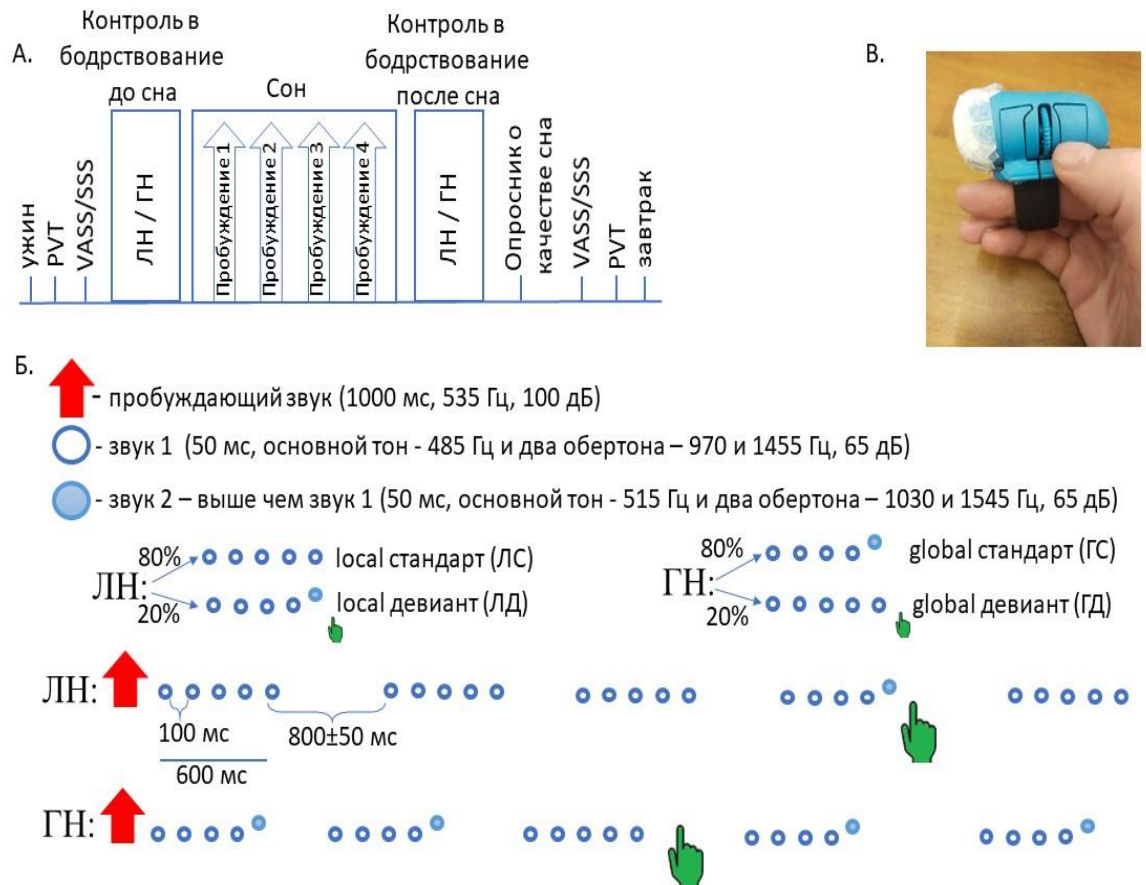


Рисунок 1. А. Схема процедуры исследования подробно описана в пункте 2.3.2.2. ЛН – последовательность с локальным нарушением регулярности следования стимула (или локальная нерегулярность); ГН – последовательность с глобальным нарушением регулярности следования стимула (или глобальная нерегулярность). Остальные пояснения в тексте. Б. Схема звуковых последовательностей. Более подробно звуковые последовательности описаны в пункте 2.3.3.3. Зеленая рука – моторный ответ своевременный и правильный. В. Мышь-кольцо, которое испытуемые надевали для выполнения задания.

2.3.3 Опросники и стимульный материал

2.3.3.1 Предварительные опросные листы

Чтобы набрать гомогенную выборку испытуемых, без неврологических нарушений и нарушений сна и бодрствования, каждому испытуемому предлагались следующие опросники (см. ПРИЛОЖЕНИЕ 3):

Скрининговый опросник давался для исключения леворуких испытуемых, а также испытуемых у которых в анамнезе присутствовали нарушения слуха, черепно-мозговые травмы, неврологические заболевания и жалобы на сон, чрезмерная дневная сонливость. Также мы должны были убедиться, что они не принимали лекарства и у них не было нарушения суточных ритмов из-за смены часового пояса или нарушения суточных ритмов из-за сменного (скользящего) графика работы в течение месяца до начала эксперимента.

Питтсбургский опросник на определение индекса качества сна (PSQI) (Buysse et al., 1989, перевод на русский: Е.А.Семенова, К.В.Даниленко) – опросник, в котором оценивается качество сна за интервал времени в один месяц. PSQI, состоящий из 19 пунктов, измеряет несколько различных аспектов сна, предлагая семь оценок компонентов и одну общую оценку. Оценки компонентов включают субъективное качество сна, задержку сна (то есть, сколько времени нужно, чтобы заснуть), продолжительность сна, обычную эффективность сна (то есть процент времени, проведенного в постели, когда человек спит), нарушения сна, использование сна. лекарства и дневная дисфункция. Каждый элемент взвешивается по шкале от 0 до 3. Затем рассчитывается глобальный балл PSQI путем суммирования баллов семи компонентов, что дает общий балл от 0 до 21, где более низкие баллы означают более здоровое качество сна.

Шкала сонливости Эпворта (Johns, 1991) была разработана для определения общего уровня дневной сонливости. Испытуемым предлагалось оценить вероятность задремать в восьми ситуациях по шкале от нуля до трех, где 0 – вероятность задремать небольшая, а 3 – высокая.

Модифицированный тест Аннет (Annett, 1970) включает в себя 12 вопросов для выявления доминантной руки. Испытуемому предлагалось оценить

предпочтение руки в совершении того или иного действия. Ответы оценивались по шкале от +2 до -2, где +2 – действие выполняется только правой рукой, а -2 – только левой рукой.

2.3.3.2 Опросники для оценки уровня бодрствования и сонливости

До и после сна участники заполняли анкеты сонливости: VASS и SSS (ПРИЛОЖЕНИЕ 7). Вечером и утром для отслеживания уровня бдительности участников проводилась задача PVT.

VASS содержит два утверждения – сонный и бодрствующий, расположенные на концах линии 100 мм; нужно было поставить вертикальную отметку на линии между этими утверждениями в соответствии с состоянием в данный момент.

В SSS нужно выбрать из семи уровней сонливости один, который лучше всего соответствует состоянию в данный момент (Maclean et al., 1992).

С помощью PVT можно определить простую сенсомоторную реакцию. В программе REBL Version 2.0 испытуемому на черном экране предъявляли центральный фиксационный стимул – белый крест (длительность предъявления – 400 мс), нужно было нажимать на клавишу «пробел» клавиатуры при появлении в центре экрана красного круга в одном и том же месте через нефиксированные промежутки времени (от 2 до 9 с). Стимул горел на экране до момента нажатия испытуемым на клавишу. Тест длился примерно 10 мин и состоял из 85 презентаций целевого стимула. При анализе подсчитывали количество ложных тревог – нажатий на клавишу быстрее 150 мс, пропусков – нажатий с задержкой, превышающей 500 мс и среднее время реакции.

Утром после каждого эксперимента участников просили оценить качество и количество их сна в лаборатории и дома (ПРИЛОЖЕНИЕ 8).

2.3.3.3 Стимульный материал

В нашем исследовании мы использовали парадигму local-global, адаптированную из исследования Бекинштайна (Bekinschtein et al., 2009)

(Рисунок 1Б). Первые четыре звука в пачке были одинаковые 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. Звуки предъявлялись с интенсивностью 65 дБ. Оба звука представляли собой основной тон и два обертона, например, для первого звука - 485, 970 и 1455 Гц и 515, 1030 и 1545 Гц – для второго звука. Мы меняли высоту тонов, чтобы избежать адаптации к ним. Длительность стимулов составляла 50 мс (включая время нарастания и спада по 5 мс). Интервал между звуками в пачке составлял 100 мс, а интервал между пачками – 1400 ± 50 мс. Звуки воспроизводились из двух колонок, расположенных примерно в 30 см от головы испытуемого.

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, чтобы избежать автоматизации ответов или уменьшенной амплитуды P300 (Squires et al., 1976). Для воспроизведения звуковых последовательностей и фиксирования ответов использовали ПО Presentation 22.0 (Neurobehavioral Systems, Inc., Беркли, Калифорния, США).

2.3.3.4 Аппаратура, регистрация и анализ полисомнограммы

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

следующих отведениях: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, O2). Дополнительные четыре электрода использовались для записи ЭОГ. Для регистрации вертикальной ЭОГ электроды располагали на 1 см выше и ниже левого глаза. Для записи горизонтальной ЭОГ электроды располагали на 1 см латеральнее наружных уголков обоих глаз. Левый и правый мастоидные электроды (A1 и A2) служили референтными каналами для монополярной схемы регистрации ЭЭГ. Полоса пропускания частот была в диапазоне 0.05 – 70 Гц, частота дискретизации составляла 250 Гц., сопротивление не превышало 10 кОм

В режиме реального времени в течение всей ночи экспериментатор отслеживал стадии сна для того, чтобы разбудить из необходимой стадии сна.

В режиме off-line по записанной полисомнограмме (ПСГ) анализировали архитектуру ночного сна. ПСГ стадировали два независимых эксперта. Визуальная оценка каждого 30-секундного периода ПСГ, определяемого как бодрствование, первая стадия сна, вторая стадия сна, третья стадия сна и парадоксальный сон, выполнялась в соответствии со стандартными критериями, предложенными AASM (Iber et al., 2007). Процент совпадения между сомнологами был > 93%.

Были проанализированы общее время сна (total sleep time – TST), время периода сна (sleep period time – SPT), эффективность сна (sleep efficiency – SE), латентность засыпания (sleep latency – SOL), латентность третьей стадии и парадоксального сна, а также количество минут, проведенных в первой стадии сна, во второй стадии сна, в третьей стадии сна, в парадоксальном сне и в бодрствовании. Общее время сна определяется как общая продолжительность всех стадий. Время периода сна измеряли как период, начинающийся с момента засыпания испытуемого и заканчивающийся последним пробуждением, включая длительность пробуждений. Эффективность сна рассчитывали, как процентное значение общего времени сна к времени периода сна. Латентность засыпания – это время от момента выключения света до появления первой стадии сна в ПСГ.

2.3.4 Предобработка данных и статистический анализ

2.3.4.1 Поведенческие данные

Сначала каждое пробуждение анализировалось визуально. Мы искали момент восстановления моторного ответа. На записях мы отмечали два последовательных временных момента: момент первого моторного, пусть даже ложного или замедленного, и момент, когда моторный ответ стал точным и своевременным в ответ минимум на три девиантные пачки. Время реакции для замедленного ответа превышало 550 мс. Для своевременного ответа время реакции было в диапазоне от 150 до 550 мс.

Для того, чтобы оценить скорость восстановления двигательной реакции по полноте достижения разных уровней сознания, время реакции на девиантный стимул в сессиях с пробуждениями из двух фаз сна анализировались отдельно для последовательностей с глобальными и локальными нарушениями регулярности следования стимулов в контроле в бодрствовании, а также во время пробуждений. Поскольку две последовательности различаются по способу обработки информации (Bekinschtein et al., 2009), мы предполагали, что и время реакции у них будет различаться (реагировать на более простые, локальные, изменения испытуемые будут быстрее, чем на сложные, глобальные, изменения паттернов стимулов во времени).

2.3.4.2 Вызванные потенциалы

ЭЭГ данные анализировали в ПО BrainVision Analyzer 2.1 (Brain Products GmbH, Гильхинг, Германия). Предобработка проводилась отдельно для каждого пробуждения. Сначала к записи были применены фильтр высоких частот на уровне 0.5 Гц, фильтр низких частот на уровне 30 Гц и режекторный фильтр 50 Гц. После этого мы визуально проверяли и вручную очищали ЭЭГ от периодов с двигательными артефактами. Для удаления артефактов ЭЭГ, связанных с движением глаз и морганием, был проведен анализ независимых компонентов (ICA) только в тех пробуждениях, когда испытуемые открывали глаза. Для дальнейшего анализа ВП в ответ на девианты и стандарты, эпохи были

сегментированы от -700 мс до 700 мс, где 0 – начало пятого тона в пачке. Далее мы использовали окно коррекции базовой линии от -700 до -600 мс относительно начала пятого тона в пачке. Дополнительно, мы использовали алгоритм автоматического удаления артефактов из эпох ЭЭГ: были удалены реализации с амплитудой, превышающей 100 мкВ. Усредненные ВП отдельно для стандартов и девиантов объединялись внутри одноименных этапов разных пробуждений каждого человека и экспортировались из ПО BrainVision Analyzer 2.1 в формате “.ep” для дальнейшего пермутационного кластерного анализа в пакете FieldTrip (Oostenveld et al., 2011), программы Matlab (MATLAB 2018b, The MathWorks, Inc., Натик, Массачусетс, США) .

2.3.4.3 Вызванная спектральная мощность ЭЭГ

Далее мы анализировали вызванную спектральную мощность ЭЭГ (“evoked power”) тех же эпох, на которых были проанализированы ВП, поскольку эти два типа анализа существенно дополняют друг друга. Вызванная спектральная мощность ЭЭГ отражает изменения ЭЭГ в ответ на предъявляемый стимул: в отличие от анализа ВП, «когда суммируются только зависимые от фазы компоненты и редуцируются колебания, латентный период которых изменяется от предъявления к предъявлению», при анализе вызванной спектральной мощности не происходит частичной потери информации о вызванной активности (Верхлютов и др., 2021, сс. 558-559). Помимо этого, мы анализировали вызванную спектральную мощность, чтобы охарактеризовать функциональное состояние мозга на выделенных нами этапах пробуждения. В частности, для того, чтобы описать уровень бодрствования на каждом из этапов, нам было важно оценить сохраняется ли на нем все еще тенденция к гиперсинхронизации, характерная для сна. Поскольку активность синхронизирующих механизмов, свойственных сну, проявляется не только в ВП, но и в фоновой ЭЭГ, а также с учетом того, что состояние мозга в момент, непосредственно предшествующий появлению стимула, во многом определяет

реакцию на него, мы также анализировали ЭЭГ, на участках перед появлением девиантов.

Предобработка ЭЭГ была подробно описана в пункте 2.3.4.2. Одна и та же предобработка проводилась для анализа вызванной спектральной мощности ЭЭГ и на сегментах с ВП (от -700 мс до 700 мс, где 0 – начало пятого тона в пачке), и для сегментов, предшествовавших пятому звуку в девиантных пачках (от -1000 мс до 600 мс). Далее в пакете FieldTrip (Oostenveld et al., 2011) 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 c – 5.

2.3.4.4 Статистический анализ данных

Статистический анализ данных по времени реакции и латентности каждого из этапов проводили с использованием ПО 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 (контроль в бодрствовании до сна vs. контроль в бодрствовании после сна) анализировались с помощью критерия Вилкоксона, а различия между сессиями (сессия с пробуждениями из третьей стадии vs. сессия с пробуждениями из парадоксального сна) и нерегулярностями (local vs. global) анализировались с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Для оценки различий типов пробуждений и частей ночи между экспериментальными сессиями был проведен двусторонний точный критерий Фишера. Для оценки влияния части ночи пробуждения на тип пробуждения был посчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Данные по ВП были получены с помощью пермутационного кластерного анализа с использованием парного t-критерия Стьюдента для двух зависимых выборок (различия в ВП на девиантный и стандартный звук на каждом из этапов

и в бодрствовании для локальных и глобальных нерегулярностей отдельно) и с использованием t-критерия для двух независимых выборок (различия в ВП между одинаковыми по составу пачками звуков из разных последовательностей: ЛД vs. ГС и ГД vs. ЛС)) (Matlab 2018b; пакет FieldTrip). 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). Нас интересовали ВП только в ответ на появление пятого стимула в пачке (т.е. различались ли целевые или нецелевые стимулы между собой), поэтому для анализа было выбрано окно (0–700 мс), где 0 – начало предъявления пятого стимула в пачке. Мы специально не задавали классические окна для каждого из компонентов вызванных потенциалов (например, 120–250 мс для НР/Р3а и 250–700 мс для Р300/Р3б (Bekinschtein et al., 2009), поскольку при пробуждении латентность ВП увеличивается (Morris et al., 1992; Takahashi, Arito, 1998), вследствие чего мы могли пропустить полученные эффекты. Но в случае отсутствия различий в окне 0–700 мс дополнительно проверялась разница между девиантами и стандартами в том окне, где они визуальны различались.

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) (MATLAB 2018b, The MathWorks, Inc., Натик, Массачусетс, США). Мы проанализировали максимальную амплитуду пика ВП для стандартов и девиантов в ранее обнаруженных окнах в FieldTrip только для Cz электрода.

Те же сегменты, для которых анализировались ВП, анализировались с помощью вейвлет анализа в пакете FieldTrip программы Matlab (Matlab 2018b; пакет FieldTrip). Данные по вызванной спектральной мощности были получены с помощью пермутационного кластерного анализа с использованием парного t-

критерия Стьюдента для двух зависимых выборок (различия вызванной спектральной мощности на девиантный и стандартный звук на каждом из этапов и в бодрствовании для локальных и глобальных нерегулярностей отдельно) и с использованием t-критерия для двух независимых выборок (различия вызванной спектральной мощности на каждом этапе пробуждения)) (метод Монте-Карло, 500 перестановок на 11 электродах (F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz, O1, O2), альфа-уровень для двусторонней перестановки t-тестов = 0.025, скорректированный порог образования кластеров = 0.05 на минимум двух соседних электродах смотрелся 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). Сперва, как и в анализе ВП, мы провели анализ только в окне 0–700 мс, где 0 – начало предъявления пятого стимула в пачке для того, чтобы сравнить спектральный состав суммарной ЭЭГ, а именно вызванную спектральную мощность, в моменты предъявления девиантных и стандартных стимулов, а затем чтобы понять, какие именно сдвиги в характере суммарной ЭЭГ сопровождают переход от одного этапа пробуждения к другому, и делают возможным переход к более высоким уровням сознания, в этом же окне (0–700 мс) мы проанализировали ЭЭГ-реакции на девианты на каждом этапе пробуждения, сравнивая их с предыдущим этапом (Этап 1 с Этапом 2а, Этап 2а с Этапом 2б, а Этап 2б с Этапом 3) в каждой сессии пробуждения. Далее мы анализировали спектральную мощность ЭЭГ в моменты, предшествовавшие появлению целевых стимулов в более широком окне от -1000 мс до 600 мс (т.е. до начала предъявления пятого стимула в пачке).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Данные скрининговых опросников

Поскольку наше исследование предполагало небольшую выборку (восемь человек), для участия в исследовании были приглашены только юноши, чтобы набрать более гомогенную группу и избежать вариабельности в данных из-за возможных половых различий.

Все наши испытуемые были правши (12.88 ± 3.83 по тесту Аннет), у них не было нарушений слуха, черепно-мозговых травм, неврологических заболеваний и жалоб на сон (6.38 ± 3.34 по PSQI), чрезмерной дневной сонливости (9.25 ± 2.87 по шкале Эпворта), они не принимали лекарства в течение месяца до начала эксперимента, а также не работали на работе со сменным графиком.

Согласно дневнику сна и данным актиграфа у всех участников был регулярный цикл сна-бодрствования без смены часовых поясов за четыре недели до участия в исследовании, продолжительность сна была, в среднем \pm стандартное отклонение, $7:48 \pm 0:35$ (диапазон: 7.5–9 ч), время сна – $00:13 \pm 0:21$ (диапазон: 00:00–01:00) и время пробуждения – $08:10 \pm 0:50$ (диапазон: 07:00–09:20).

3.2 Данные методик для оценки функционального состояния и субъективного уровня бодрствования и сонливости

Ни по данным VASS и SSS, ни по данным PVT значимых различий между сессиями выявлено не было (Таблица 1). Субъективный уровень сонливости у испытуемых был выше в вечернее время по сравнению с утренним в обеих

сессиях пробуждения. Время реакции и количество пропусков в РVT в обеих сессиях после сна были несколько выше, чем до сна. Но, если в сессиях с пробуждениями из парадоксального сна различия между утренними и вечерними значениями были достоверны, то в сессиях с пробуждениями из третьей стадии сна они не достигали уровня значимости.

Таблица 1. Показатели уровня бодрствования и сонливости в бодрствовании до и после сна, а также в сессиях с пробуждениями из третьей стадии и из парадоксального сна

Параметры состояния	Бодрствование до сна в сессии с пробуждением из третьей стадии (n=25) ^a	P (третья стадия)	Бодрствование после сна в сессии с пробуждением из третьей стадии (n=25) ^a	Бодрствование до сна в сессии с пробуждением из парадоксального сна (n=22) ^a	P (парадоксальный сон)	Бодрствование после сна в сессии с пробуждением из парадоксального сна (n=22) ^a	P (Бодрствование до сна третья стадия vs. парадоксальный сон)	P (Бодрствование после сна третья стадия vs. парадоксальный сон)
VASS, мм	6.14 ± 1.85	0.0001	3.93 ± 1.46	5.69 ± 1.99	0.002	3.46 ± 1.45	0.332	0.277
SSS	4.08 ± 1.26	0.01	3.16 ± 1	4.14 ± 1.13	0.0008	2.77 ± 0.87	0.848	0.216
PVT, BP, мс	402.93 ± 39.98	0.128	411.6 ± 33.82	388.48 ± 26.51	0.019	406.74 ± 31.89	0.343	0.529
PVT, FA	1.6 ± 1.96	0.394	2.08 ± 2.55	1.55 ± 1.53	0.648	1.5 ± 2.39	0.609	0.272
PVT, correct	76.28 ± 7.8	0.36	75.16 ± 7.5	77.59 ± 5.93	0.058	75.09 ± 8.08	0.382	0.873
PVT, lapses	9.92 ± 7.8	0.391	10.84 ± 8.89	7.05 ± 4.46	0.01	11.05 ± 7.49	0.332	0.516

Примечание: Данные представляют собой средние значения ± стандартное отклонение. n – количество сессий пробуждения; VASS – Визуальная шкала сонливости в миллиметрах (мм); SSS – Стэнфордская шкала сонливости в баллах; PVT – психомоторный тест на устойчивость внимания; BP – время реакции в миллисекундах (мс); FA – количество ложных нажатий; correct – количество правильных нажатий; lapses – количество пропусков; Жирным шрифтом выделены значимые эффекты. P (третья стадия) и P (парадоксальный сон) – выполнение задания до и после сна отдельно для двух сессий пробуждения. P-значения для различий внутри каждой из сессий пробуждений получены из теста Вилкоксона. P (Бодрствование до сна третья стадия vs. парадоксальный сон) и P (Бодрствование после сна третья стадия vs. парадоксальный сон) – сопоставление двух сессий пробуждения. P-значения для различий между сессиями были получены из U-критерия Манна-Уитни.

^a, в одной сессии с пробуждениями из третьей стадии сна испытуемый не заполнил опросники и не выполнил PVT до и после сна.

3.3 Данные анализа ПСГ

Данные ПСГ были проанализированы в соответствии с сессией пробуждения: отдельно для ночей с пробуждениями из третьей стадии сна и для ночей с пробуждениями из парадоксального сна (Таблица 2). Никакой разницы в архитектуре сна между двумя сессиями пробуждений обнаружено не было.

Таблица 2. Показатели архитектуры сна в сессиях с пробуждениями из третьей стадии и из парадоксального

Параметры сна	Сессия с пробуждением из третьей стадии (n=26) ^a	Сессия с пробуждением из парадоксального сна (n=22)	P
Общее время сна, мин	387.83 ± 128.63	407.39 ± 43.78	0.583
Время периода сна, мин	438.74 ± 134.83	479.53 ± 52.6	0.789
Первая стадия, мин	18.4 ± 9.6	19.53 ± 11.24	0.8
Вторая стадия, мин	185.67 ± 56.28	197.72 ± 42.75	0.662
Третья стадия, мин	89.24 ± 48.34	102.5 ± 24.24	0.242
Парадоксальный сон, мин	86.36 ± 41.46	75.78 ± 24.68	0.271
Бодрствование, мин	50.9 ± 36.25	72.14 ± 46.77	0.147
Латентность засыпания, мин	10.4 ± 5.73	20.36 ± 27.8	0.124
Латентность третьей стадии, мин	14.33 ± 18.81	13.92 ± 12.6	0.746
Латентность парадоксального сна, мин	90.19 ± 34.86	91.14 ± 48.66	0.622
Эффективность сна, %	87.73 ± 7.93	85.42 ± 8.55	0.304

Примечание: Данные представляют собой средние значения ± стандартное отклонение. n – количество сессий с пробуждениями; мин – минута. P-значения для различий между сеансами получены из U-критерия Манна-Уитни.

^a, в пяти сессиях с пробуждениями из третьей стадии сна участники попросили снять ЭЭГ-шапку после всех пробуждений.

Также и субъективная оценка качества и длительности сна не различалась между двумя типами сессий (Таблица 3). Качество сна в лаборатории всегда субъективно оценивалось ниже, чем дома. Однако, если в сессиях с пробуждением из парадоксального сна различия были достоверны ($p=0.004$); то в сессиях с пробуждением из третьей стадии сна – только на уровне тенденции ($p=0.069$).

Таблица 3. Показатели субъективных оценок сна в лабораторных и домашних условиях в сессиях с пробуждениями из третьей стадии и из парадоксального сна

Параметры субъективных оценок	Сессия с пробуждением из третьей стадии (n=25) ^a	Р (третья стадия)	Сессия с пробуждением из парадоксального сна (n=22)	Р (парадоксальный сон)	Р (третья стадия vs. парадоксальный сон)
Глубина сна в лаборатории	7.88 ± 1.17	0.173	7.9 ± 1.12	0.124	0.92
Глубина сна дома	8.28 ± 0.83		8.27 ± 0.8		0.99
Латентность засыпания в лаборатории	7.34 ± 2.51	0.449	7.32 ± 1.67	0.575	0.618
Латентность засыпания дома	7.66 ± 1.48		7.55 ± 1.47		0.8
Качество сна в лаборатории	7.72 ± 1.49	0.069	7.61 ± 0.83	0.004	0.366
Качество сна дома	8.3 ± 0.85		8.34 ± 0.78		0.855

Примечание: Данные представляют собой средние значения балл по шкале от 0 до 10, где 0 — очень плохо, а 10 — идеально, ± стандартное отклонение. n — количество сессий с пробуждениями. Жирным шрифтом выделены значимые эффекты. Р (третья стадия) и Р (парадоксальный сон) — сравнение субъективной оценки отдельно для двух сессий с пробуждениями пробуждения. Р-значения для различий внутри каждой из сессий пробуждений получены из теста Вилкоксона. Р (третья стадия vs. парадоксальный сон) — сопоставление параметров в двух сессиях с пробуждениями. Р-значения для различий между сессиями были получены из U-критерия Манна-Уитни.

^a, в одной сессии с пробуждениями из третьей стадии сна испытуемый не заполнил анкету после сна.

Таким образом, несмотря на несколько пробуждений за ночь, в целом, наши экспериментальные воздействия не приводили к существенному нарушению сна и не оказывали выраженного негативного эффекта на функциональное состояние испытуемых.

3.4 Критерии разделения форсированных пробуждений на последовательные этапы

Визуальный анализ суммарной ЭЭГ и двигательной реакции на внешние стимулы показал, что несмотря на то, что третья стадия сна и парадоксальный сон различаются по характеру нейромодуляции и степени активации (Harris, 2005; Hobson, 2009), есть некоторые общие закономерности пробуждения из них. В частности, как при пробуждении из третьей стадии сна, так и при пробуждении из парадоксального сна сначала в суммарной ЭЭГ восстанавливается альфа-активность и лишь затем восстанавливается моторный ответ на целевые стимулы. Поэтому мы разделили процесс пробуждения, как при пробуждении из третьей стадии сна, так и при пробуждении из парадоксального сна, на три последовательных этапа относительно момента восстановления альфа-ритма в ЭЭГ и появления первого правильного моторного ответа:

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 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.

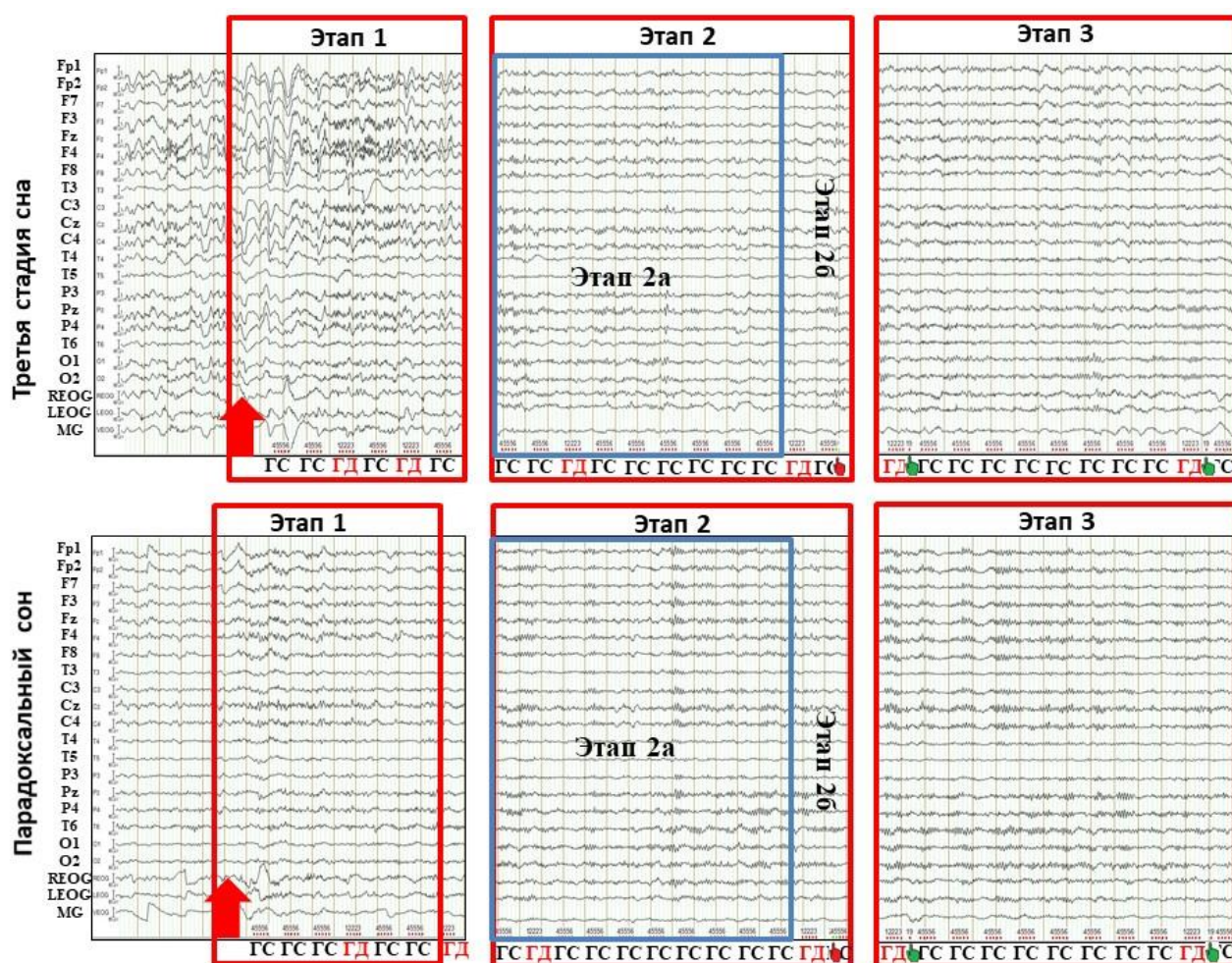


Рисунок. 2. Примеры стадий пробуждения в сессиях с пробуждениями из третьей стадии и из парадоксального сна. Этап 1 – период пробуждения, когда в суммарной ЭЭГ преобладают тета- или дельта - волны, моторный ответ отсутствует; Этап 2 – период пробуждения, когда в суммарной ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ либо отсутствует, либо замедлен; Этап 2а – период пробуждения, когда в суммарной ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ отсутствует; Этап 2б – период пробуждения, когда в суммарной ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ неправильный или замедленный; Этап 3 – период пробуждения, когда в суммарной ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ своевременный; красная стрелка – начало пробуждающего звука; ГС – global стандарт; ГД – global девиант; рука – моторный ответ; красная рука – замедленный ответ; зеленая рука – ответ своевременный и правильный.

3.5. Сравнение ЭЭГ и поведенческих характеристик форсированных пробуждений из третьей стадии и из парадоксального сна

3.5.1 Типы пробуждений от сна

Пробуждения и из третьей стадии, и из парадоксального сна различались по степени завершенности пробуждения, т.е. далеко не всегда при пробуждении достигался высокий уровень сознания. Иногда испытуемые вовсе не просыпались по пробуждающему звуку и продолжали спать на фоне проигрывающихся звуков. Если испытуемый не просыпался, мы его дополнительно никак не будили. Кроме того, были неполные пробуждения, во время которых альфа-активность восстанавливалась, однако испытуемые оставались на Этапе 2, т. е. моторный ответ отсутствовал, либо оставался случайным или запаздывающим и так и не становился точным и своевременным. Во время некоторых пробуждений, после достижения Этапа 2, испытуемые засыпали на несколько секунд (они переставали реагировать на целевые стимулы, и в ЭЭГ регистрировалась активность, характерная для первой стадии сна), а затем просыпались сами по себе и продолжали выполнять задание. И такие флуктуации между Этапом 2 и Этапом 1 иногда длились до 10 секунд, прежде чем испытуемые, наконец, достигали Этапа 3 и своевременно реагировали на целевые стимулы. И, наконец, были пробуждения, когда три выделенных нами этапа следовали один за другим, и испытуемые достигали Этапа 3, не возвращаясь в сон или на предыдущие этапы.

В итоге мы разделили пробуждения три основных типа: а) без пробуждения; б) неполное пробуждение; в) полное пробуждение

Количество неполных пробуждений не различалось между сессиями с пробуждениями. В то время как процент пробуждений без пробуждения был выше, когда испытуемых будили из третьей стадии сна, а процент полного пробуждения был выше, когда испытуемых будили из парадоксального сна ($p = 0.023$ и $p = 0.001$, соответственно, Таблица 4).

Таблица 4. Типы пробуждений по степени завершенности в сессиях с пробуждениями из третьей стадии и из парадоксального сна

	Сессия с пробуждением из третьей стадии (N=77)	Сессия с пробуждением из парадоксального сна (N=86)	P
Нет пробуждения	29 (37.7)	17 (19.8)	0.023
Неполное пробуждение	20 (25.9)	15(17.4)	0.252
Полное пробуждение	28 (36.4)	54 (62.8)	0.001

Примечание: Данные представляют собой количество пробуждений и их процентное соотношение в скобках. N – количество пробуждений. P-значения для различий между сессиями были получены из двустороннего точного теста Фишера. Жирным шрифтом выделены значимые эффекты.

Мы исключили из дальнейшего анализа пробуждения, в которых испытуемые не просыпались, т. е. когда ЭЭГ-пробуждение не регистрировалось. При неполных пробуждениях и при пробуждениях, прерванных засыпанием (когда в ЭЭГ появлялись маркеры первой или второй стадии сна), мы анализировали данные ЭЭГ, время реакции и ВП только на первых этапах. Также мы исключили из анализа одно пробуждение с избыточной мышечной активацией.

3.5.2 Сравнение латентности и длительности каждого из этапов пробуждений из третьей стадии и из парадоксального сна

Визуальное сравнение пробуждений из третьей стадии и парадоксального сна показало, что на Этапе 1 они различались по активности ЭЭГ: после пробуждения из третьей стадии в ЭЭГ преобладал высокоамплитудный дельта-ритм, а после пробуждения из парадоксального сна преобладала тета-активность (Рисунок 2). На Этапе 2 и Этапе 3 ЭЭГ была сопоставима в обеих сессиях с пробуждениями, различия были в латентности каждого из этапов: при переходе от парадоксального сна к бодрствованию как альфа-ритм, так и моторный ответ восстанавливались быстрее. При пробуждении из третьей стадии сна первая вспышка альфа-ритма в затылочных отведениях регистрировалась в среднем через 15.24 ± 19.82 секунд (с) после пробуждающего звука, а при пробуждении

из парадоксального сна – через 2.42 ± 2.35 с ($p < 0.001$, Таблица 5). Аналогично, первый моторный ответ, хоть и неправильный или замедленный, при пробуждении из третьей стадии сна регистрировалась позже, чем при пробуждении из парадоксального сна (21.52 ± 13.55 с и 8.41 ± 7.05 с, $p < 0.001$ соответственно, Таблица 5). Дополнительно мы сравнили латентность и длительность каждого из этапов отдельно для Этапа 2а и Этапа 2б. Первый правильный и своевременный моторный ответ, который мы считали началом Этапа 3, также регистрировался позже при пробуждении из третьей стадии сна, чем при пробуждении из парадоксального сна (40.22 ± 20.87 с и 22.72 ± 14.99 с, $p < 0.001$ соответственно, Таблица 5).

Таблица 5. 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)	P	Третья стадия ^а (N=35)	Парадоксальный сон ^а (N=52)	P	Третья стадия ^а (N=33)	Парадоксальный сон ^а (N=49)	P	Третья стадия ^а (N=38)	Парадоксальный сон ^а (N=54)	P
Латентность, с	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	22.72± 14.99	<0.001

Примечание: Данные представляют собой средние значения в секундах (с) ± стандартное отклонение. N – количество пробуждений.

Этап 1 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает дельта- или тета-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2а – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2б – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ замедлен; Этап 3 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ своевременен. Латентность – время от пробуждающего звука до начала каждого из этапов. Жирным шрифтом выделены значимые эффекты. P-значения для каждого из этапов были получены из U-критерия Манна-Уитни.

^а, для сравнения скорости пробуждения из третьей стадии и из парадоксального сна анализировали неполные и полные пробуждения. Однако в неполных пробуждениях и при пробуждениях, прерванных засыпанием (когда в ЭЭГ появлялись маркеры первой или второй стадии сна), мы анализировали ЭЭГ и моторный ответ только на первых этапах, а в полных пробуждениях, в которых регистрировалась чрезмерная двигательная активность на первых этапах, анализировался моторный ответ только для Этапа 2б и Этапа 3. Всего было проанализировано 48 пробуждений их третьей стадии сна и 69 пробуждений из парадоксального сна.

3.5.3 Сравнение латентности и длительности каждого из этапов пробуждений отдельно для последовательностей, содержащих локальные и глобальные нарушения регулярности следования стимулов

Затем мы сравнили латентность Этапа 2 и Этапа 3 и время реакции для звуковых последовательностей, содержащих локальные или глобальные нарушения по отдельности. Последовательность с локальным нарушением регулярности представляет собой кратковременное нарушение регулярности (т.е. появление одного девиантного звука), и ее легче обнаружить, чем глобальное, или долговременное, нарушение регулярности (появление девиантной пачки звуков) даже при низких уровнях активации (Strauss et al., 2015). Анализ времени реакции показал, что ответы на локальные нарушения в большинстве состояний (в контроле в бодрствовании до и после сна, а также на Этапе 3 в обеих сессиях с пробуждениями) была значительно быстрее, чем на глобальные нарушения. Только на Этапе 2б существенных различий между нерегулярностями не было, возможно, потому что реакции на этом этапе в целом были очень нестабильны (Таблица 6).

Также мы ожидали более быстрого восстановления моторного ответа в ответ на последовательности с локальным нарушением следования стимулов. Однако, когда мы проанализировали латентности Этапа 2 и Этапа 3 в двух сессиях с пробуждениями по отдельности и даже в объединенных сессиях, мы не обнаружили существенных различий в скорости восстановления моторной реакции на локальные и глобальные нарушения регулярностей (Таблица 6).

В этой связи можно было предположить, что различия между скоростью восстановления ответов на локальные и глобальные нерегулярности отсутствовали из-за того, что при пробуждении испытуемый не помнил инструкцию, а именно, какая нерегулярность является целевой в данном пробуждении. Поэтому мы еще в пилотной серии провели дополнительный анализ для того, чтобы проконтролировать этот фактор (описана в пункте 2.2). У первого испытуемого пилотной серии в нескольких сессиях подряд целевой была глобальная нерегулярность, затем в нескольких сессиях – локальная. При этом

второму испытуемому обе последовательности включались в течение одной экспериментальной сессии (например, в первых двух пробуждениях целевой была локальная нерегулярность, а третьем и четвертом – глобальная). Однако анализ скорости восстановления моторного ответа, как правильного, так и неправильного не выявил каких-либо различий ни между испытуемыми, ни между последовательностями (ПРИЛОЖЕНИЕ 9).

Таким образом можно заключить, что отсутствие различий в скорости восстановления моторного ответа на локальные и глобальные нерегулярности не было вызвано тем, что испытуемые не могли вспомнить инструкцию в первые секунды пробуждения.

Таблица 6. Показатели латентности этапов для звуковых последовательностей, содержащих локальные и глобальные нарушения регулярностей, 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			Пробуждение из третьей стадии и парадоксального сна		
	Local ^a	Global ^a	P	Local ^a	Global ^a	P	Local ^a	Global ^a	P
Латентность									
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	13.47±12.51 (N=39)	13.87±11.66 (N=43)	0.417
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	26.98±17.37 (N=48)	33.18±21.46 (N=44)	0.282
Время реакции									
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	378.88±76.5 (n=30)	451.52±77.09 (n=31)	<0.001
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	778.13±329.1 3 (N=33)	889.38±357.6 5 (N=41)	0.217
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	421.53±62.02 (N=48)	465.41±58.43 (N=44)	<0.001
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	393.78±100.9 8 (n=31)	455.88±62.98 (n=28)	0.002

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; Этап 2б – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ замедлен; Этап 3 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ своевременен. Пробуждение из третьей стадии и из парадоксального сна – дополнительно были проанализированы данные по скорости восстановления реакции и латентности на звуковые последовательности каждого из этапов для объединенных сессий с пробуждением из третьей стадии и из парадоксального сна. P-значения для каждого из этапов были получены из U-критерия Манна-Уитни.

^a, для сравнения скорости пробуждения из третьей стадии и из парадоксального сна анализировали неполные и полные пробуждения. Однако в неполных пробуждениях и при пробуждениях, прерванных засыпанием (при регистрации первой или второй стадии сна), мы анализировали ЭЭГ и моторный ответ только на первых этапах, а в полных пробуждениях, в которых регистрировалась чрезмерная двигательная активность на первых этапах, анализировался моторный ответ только для Этапа 2б и Этап 3.

3.5.4 Циркадианный фактор

Анализ циркадного фактора показал, что на первую половину ночи чаще приходились пробуждения из третьей стадии сна, а на вторую половину ночи – из парадоксального сна (62.3 % и 37.7 % для пробуждений из третьей стадии сна и 34.9% и 65.1% для пробуждений из парадоксального сна соответственно, $p < 0.001$, Таблица 7).

Таблица 7. Часть ночи, в которую происходило пробуждение

	Сессия с пробуждением из третьей стадии (N=77)	Сессия с пробуждением из парадоксального сна (N=86)	P
Первая часть ночи (23:00-03:30)	48 (62.3)	30 (34.9)	<0.001
Вторая часть ночи (03:30-08:00)	29 (37.7)	56 (65.1)	

Примечание: Данные представляют собой количество пробуждений, процентное значение указано в скобках. N – количество пробуждений. P-значения для различий между пробуждениями получены из двустороннего точного критерия Фишера. Жирным шрифтом выделен значимый эффект.

Для того чтобы проверить, насколько сильно циркадианный фактор влиял на характер пробуждения, мы провели корреляционный анализ между частью ночи пробуждения и типом пробуждения (нет пробуждения, неполное, полное). Анализ не показал значимых корреляций между частью ночи пробуждения и типом пробуждения ни при пробуждении из третьей стадии сна ($r = -0.112$, $p = 0.33$), ни при пробуждении из парадоксального сна ($r = 0.053$, $p = 0.631$).

3.6 Вызванные потенциалы

Нами была поставлена задача проследить, на каком этапе пробуждения вновь восстанавливается прогностическое кодирование, т.е. восстанавливается способность нейронных сетей генерировать прогнозы сенсорного ввода, сличать их с поступающей информацией и выдавать ошибку прогнозирования для коррекции внутренней модели мира. А также мы хотели проследить в какой

момент времени восстанавливается прогнозирование на низших уровнях (восстановление автоматической сенсорной обработки отличающегося стимула в локальной нерегулярности) и на более высоких уровнях (восстановление осознания сложной закономерности глобального нарушения регулярности следования стимулов и способности оценивать значимость стимула). Можно ли зарегистрировать когнитивные компоненты ВП в ответ на стимул раньше, чем двигательные реакции? И есть ли какие-либо различия в восприятии двух последовательностей между с пробуждениями из третьей стадии и из парадоксального сна? Чтобы ответить на эти вопросы мы проанализировали вызванные потенциалы в ответ на появление локальных и глобальных нарушений регулярностей следования стимулов.

3.6.1 Вызванные потенциалы в бодрствовании

Сначала мы проанализировали ВП, зарегистрированные в контроле в бодрствовании до и после сна отдельно для сессий с пробуждениями из третьей стадии и из парадоксального сна. Поскольку никакой разницы в ВП между двумя сессиями пробуждения обнаружено не было (данные не представлены), а также согласно показателям шкал сонливости (VASS и SSS) и бдительности (PVT) функциональное состояние испытуемых в бодрствовании не различались (Таблица 1), мы объединили данные ВП из двух сессий и проанализировали объединенные данные из двух сессий в контроле в бодрствовании до и после.

3.6.1.1 Последовательность с локальным нарушением регулярности следования стимулов

Сначала будут описаны данные, полученные с помощью пермутационного кластерного анализа с использованием парного t-критерия Стьюдента для двух зависимых выборок (различия в ВП на девиантный и стандартный звук) (Matlab 2018b; пакет FieldTrip), а затем, будет уточнено: был ли реплицирован полученный результат с помощью двухфакторного дисперсионного анализа или нет (Matlab 2018b). Представлены изображения ВП для Cz электрода.

ВП в ответ на локальные нарушения были проанализированы путем сравнения ответов на local девиант (ЛД) и local стандарт (ЛС), разность между ними – local эффект (ЛД-ЛС). В бодрствовании до сна (6131 стандарт и 2536 девиантов) был обнаружен значимый local эффект для НР (0–148 мс, $p = 0.008$), за которой следовал P3a/P3b комплекс (160–696 мс, $p = 0.002$) (Рисунок 3А). НР наиболее выражена в лобно-центральных областях и достигает пика около 120 мс. В P3a/P3b комплексе можно визуальным образом выделить два пика: субкомпонент P3a (160–264 мс), выраженный в лобно-центральных областях и достигающий максимума около 232 мс, и более поздний субкомпонент P3b, наиболее выраженный в центрально-теменных областях и достигающий пика около 428 мс.

Полученные с помощью пермутационного кластерного анализа результаты для НР и P3a/P3b комплекса были воспроизведены в двухфакторном дисперсионном анализе (ПРИЛОЖЕНИЕ 10). Однако была обнаружена вариабельность в данных между испытуемыми (ПРИЛОЖЕНИЕ 10).

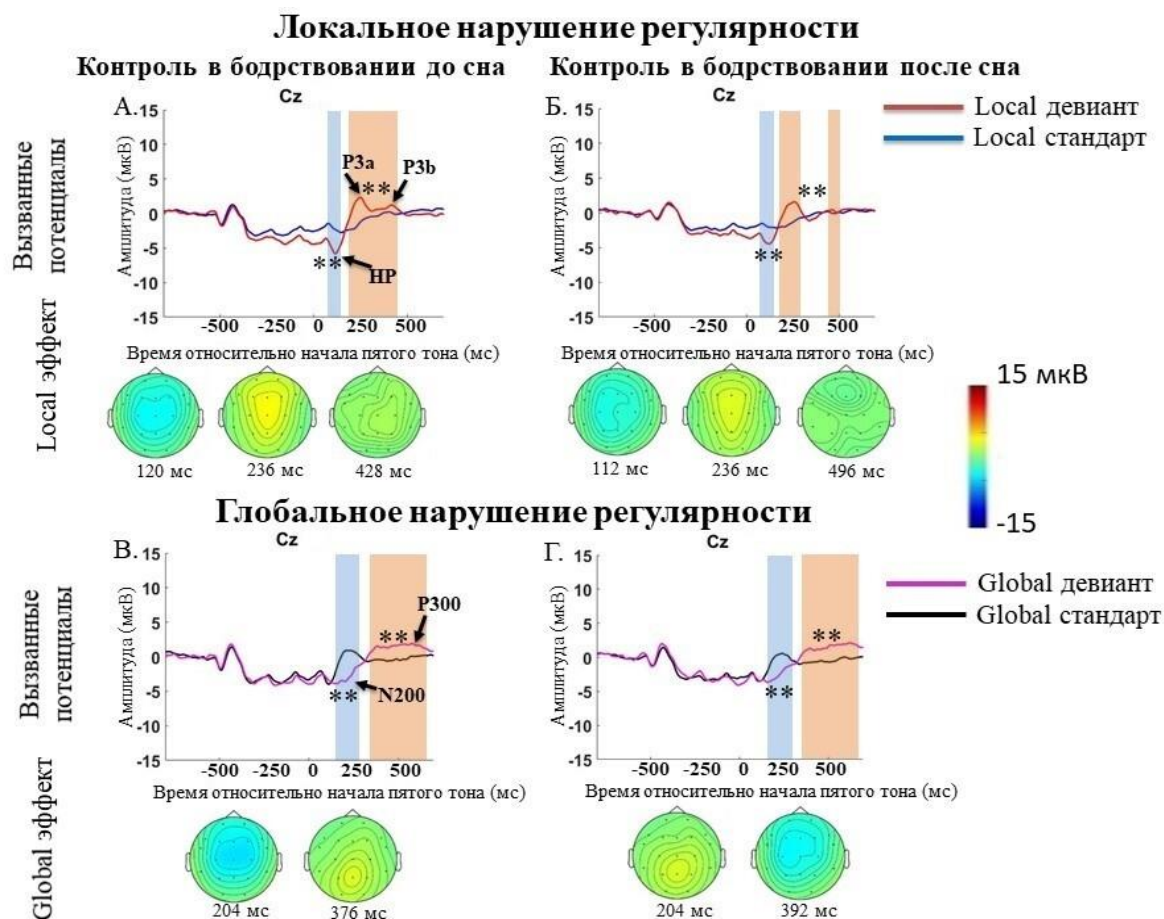


Рисунок 3. Вызванные потенциалы (ВП) в ответ на нарушение локальных и глобальных регулярностей в контроле в бодрствования до и после сна. мс – миллисекунда; красная линия – усредненные ВП local девиантов; синяя линия – усредненные ВП local стандартов; пурпурная линия – усредненные ВП global девиантов; черная линия – усредненные ВП global стандартов; local эффект – local девианты минус local стандарты; global эффект – global девианты минус global стандарты. (А-Б) ВП и топография разности (local эффекта) в бодрствовании до и после сна на локальное нарушение регулярности. (В-Г) ВП и топография разности (global эффекта) в бодрствовании до и после сна на глобальное нарушение регулярности. 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. * $p < 0.025$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Топография local и global эффекта представлена для пика разности в каждом временном окне.

В бодрствовании после сна (5149 стандартов и 2095 девиантов) был обнаружен аналогичный результат для local эффектов: НР наиболее выражена в

лобно-центральных областях (0–152 мс, $p = 0.006$) и достигает пика около 112 мс, за которой следует P3a/P3b комплекс (160–696 мс, $p=0.002$). Субкомпонент P3a наиболее выражен в лобно-центральных областях и достигает пика около 236 мс, а субкомпонент P3b наиболее выражен в центрально-теменных областях и достигает максимума около 496 мс (Рисунок 3Б). Все результаты были воспроизведены в двухфакторном дисперсионном анализе (ПРИЛОЖЕНИЕ 10). Также была обнаружена вариабельность в данных между испытуемыми (ПРИЛОЖЕНИЕ 10).

3.6.1.2 Последовательность с глобальным нарушением регулярности следования стимулов

ВП в ответ на глобальные нарушения регулярностей анализировали путем сравнения ответов на ГД (global девианты) и ГС (global стандарты), разность между ними – global эффект (ГД-ГС). В бодрствовании до сна (5692 стандарта и 2445 девиантов) был обнаружен статистически значимый global эффект для компонентов N200 (136–316 мс, $p = 0.002$) и P300 (260–696 мс, $p = 0.002$). Компонент N200 наиболее выражен в лобно-центральных областях и достигает пика около 204 мс. За компонентом N200 следует компонент P300, который наиболее выражен в центрально-теменных областях и достигает максимума около 376 мс (Рисунок 3В). Все результаты были воспроизведены в двухфакторном дисперсионном анализе (ПРИЛОЖЕНИЕ 11). Также была обнаружена вариабельность в данных между испытуемыми (ПРИЛОЖЕНИЕ 11).

В бодрствовании после сна (5080 стандартов и 2046 девиантов) был обнаружен аналогичный результат для global эффекта: лобно-центральный N200 (140–332 мс, $p = 0.006$) с пиком около 204 мс, за которым следует центрально-теменной P300 (256–696 мс, $p = 0.002$), достигающий максимума около 392 мс (Рисунок 3Г). Все результаты были воспроизведены в двухфакторном дисперсионном анализе (ПРИЛОЖЕНИЕ 11). Также была обнаружена вариабельность в данных между испытуемыми (ПРИЛОЖЕНИЕ 10).

3.6.2 Вызванные потенциалы, зарегистрированные в сессии с пробуждением из третьей стадии сна

3.6.2.1 Последовательность с локальным нарушением регулярности следования стимулов

Анализ ВП на последовательных этапах пробуждения из третьей стадии сна показал, что выраженные когнитивные компоненты ВП в ответ на локальное нарушение регулярности следования стимулов, т.е. на отличающийся звук, при пробуждении возникают не сразу.

Значимых различий между ЛД и ЛС на Этапе 1 (72 стандарта и 42 девианта) не было зарегистрировано. На Этапе 2 (558 стандартов и 161 девиант), был зарегистрирован субкомпонент P3a (216–268 мс, $p=0.014$), который выражен в лобно-центральных областях и достигает максимума около 252 мс. Поскольку мы ожидали, что осознание значимости стимула может быть восстановлено раньше, чем способность своевременно генерировать моторный ответ, дополнительно мы разделили сегменты Этапа 2 по отсутствию (Этап 2а) или наличию замедленного моторного ответа (Этап 2б) и проанализировали эти два подэтапа отдельно. На Этапе 2а (103 стандарта и 29 девиантов) не было обнаружено значимых различий. И только на Этапе 2б (455 стандартов и 132 девианта) был обнаружен субкомпонент P3a (208–312 мс, $p = 0.006$), наиболее выраженный в лобно-центральных отведениях и достигающий пика около 248 мс, никакого P3b-подобного ответа выявлено не было. На Этапе 3 (799 стандартов и 314 девиантов) НР не зарегистрирована, в отличие от P3a/P3b комплекса. Субкомпонент P3a (176–288 мс, $p=0.002$) наиболее выражен в лобно-центральных отведениях и достигает пика около 232 мс, а субкомпонент P3b (408–680 мс, $p = 0.002$) наиболее выражен в центрально-теменных отведениях и достигает максимума около 560 мс (Рисунок 4А-Г, данные по Этапу 2 не представлены). Все результаты были воспроизведены в двухфакторном дисперсионном анализе (ПРИЛОЖЕНИЕ 10). Вариабельности в данных между испытуемыми выявлено не было (ПРИЛОЖЕНИЕ 10).

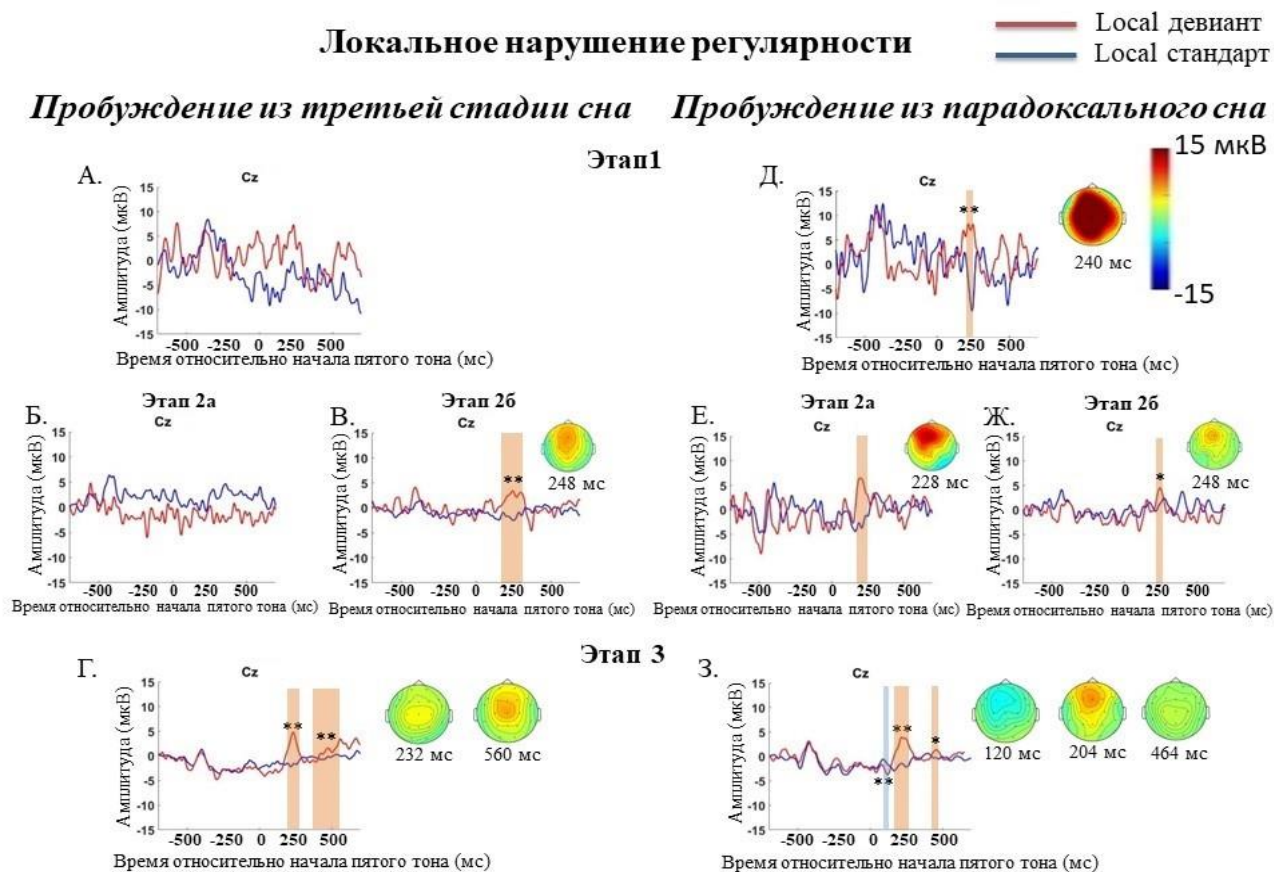


Рисунок 4. Вызванные потенциалы (ВП) в ответ на локальное нарушение регулярностей в сессии с пробуждением из третьей стадии сна и из парадоксального сна. Этап 1 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает дельта- или тета-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2а – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2б – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ замедлен; Этап 3 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ своевременен; мс, миллисекунда; 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 эффекта представлена для пика разности в каждом временном окне.

3.6.2.2 Последовательность с глобальным нарушением регулярности следования стимулов

Анализ ВП на последовательных этапах пробуждения из третьей стадии сна показал, что выраженные когнитивные компоненты ВП в ответ на глобальное нарушение регулярности следования стимулов, т.е. на отличающуюся пачку звуков, при пробуждении также возникают не сразу.

На Этапе 1 (164 стандарта и 77 девиантов) и на Этапе 2 (322 стандарта и 115 девиантов) не обнаружено статистически значимых ВП в ответ на ГД. ВП не зарегистрированы даже когда Этап 2а (109 стандартов и 47 девиантов) и Этап 2б (213 стандартов и 68 девиантов) были проанализированы отдельно. И только на Этапе 3 (760 стандартов и 297 девиантов) зарегистрированы компоненты N200 (164–236 мс, $p=0.02$) и P300 (296–696 мс, $p=0.002$). Компонент N200 наиболее выражен в лобно-центральных областях и достигает пика около 204 мс. За компонентом N200 следует компонент P300, который выражен в центрально-теменных отведениях и достигает пика около 416 мс (Рисунок 5А-Г, данные по Этапу 2 не представлены). Однако с помощью двухфакторного дисперсионного анализа результат для компонента N200 не был воспроизведен, т.е. стандарты и девианты статистически значимо не различались между собой, а результат для компонента P300 был воспроизведен (ПРИЛОЖЕНИЕ 11). Также была обнаружена вариабельность в данных между испытуемыми на Этапе 3 для компонента P300 (ПРИЛОЖЕНИЕ 11).

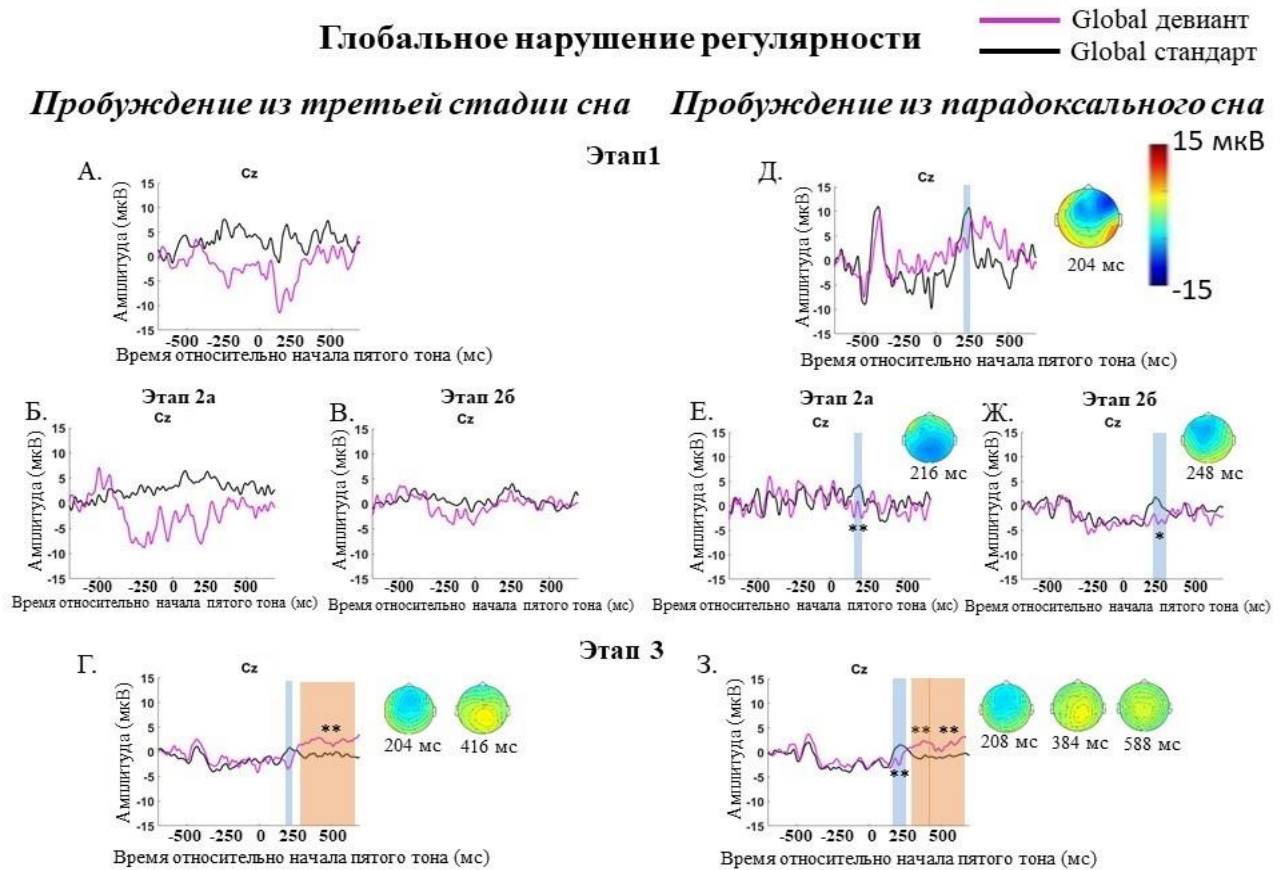


Рисунок 5. Вызванные потенциалы (ВП) в ответ на глобальное нарушение регулярностей в сессии с пробуждением из третьей стадии сна и из парадоксального сна. Этап 1 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает дельта- или тета-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2а – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2б – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ замедлен; Этап 3 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ своевременен; мс – миллисекунда; 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. Топография global эффекта представлена для пика разности в каждом временном окне.

3.6.2.3 Анализ целевых и нецелевых пачек

Но свидетельствуют ли выявленные нами когнитивные компоненты ВП об осознанной реакции на значимость сигнала? Чтобы ответить на этот вопрос, особенно в отношении реакций на ГД на первых двух этапах, мы сравнили ВП на одинаковые по составу пачки звуков из разных пробуждений, т.е. они имели одинаковый паттерн, но находились в разных ролях – в одних пробуждениях это была целевая пачка, а в других – нет (Рисунок 1Б). Осознанное восприятие целевых пачек проявилось бы в отличающихся ВП.

Ни ЛД и ГС, ни ГД и ЛС не различались на Этапе 1 и на Этапе 2. Когда мы проанализировали Этап 2а и Этап 2б отдельно, мы также не обнаружили никаких различий между ними. На Этапе 3 разница между ЛД и ЛС обнаружена для НР (0–144 мс, $p = 0.018$) и Р3а/Р3б комплекса (144–696 мс, $p = 0.002$) (Рисунок 6А–Г, данные по Этапу 2 не представлены). Разница между ГД и ЛС обнаружена только для компонента Р300 (400–696 мс, $p = 0.022$) (Рисунок 6Д–З, данные по Этапу 2 не представлены). Статистически значимой разницы в компоненте N200 между ГД и ЛС не обнаружено.

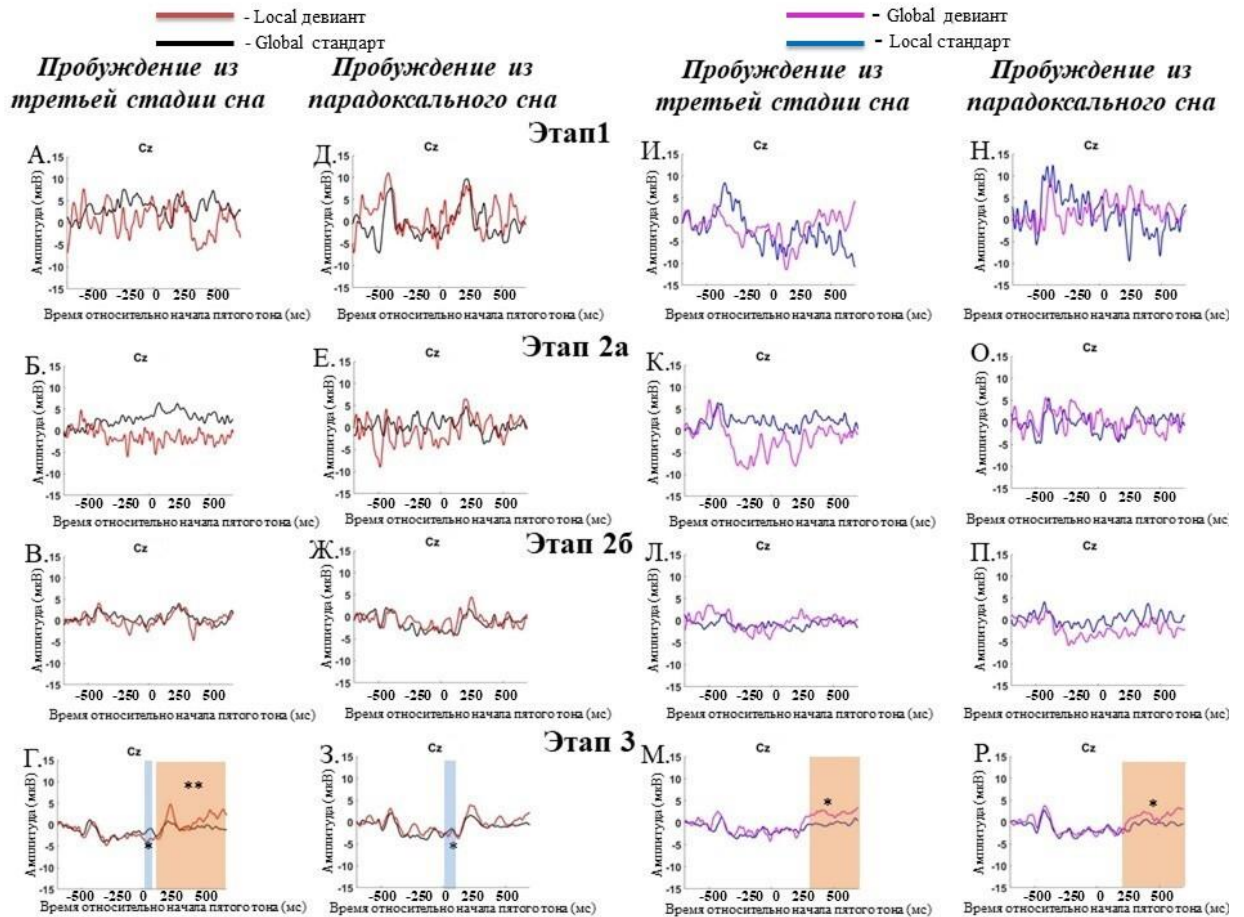


Рисунок 6. Вызванные потенциалы (ВП) в ответ на целевые и нецелевые стимулы в сессии с пробуждением из третьей стадии сна и из парадоксального сна. Этап 1 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает дельта- или тета-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2а – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2б – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ замедлен; Этап 3 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ своевременен; 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. * $p < 0.025$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

3.6.3 Вызванные потенциалы, зарегистрированные в сессии с пробуждением из парадоксального сна

3.6.3.1 Последовательность с локальным нарушением регулярности следования стимулов

Анализ ВП на последовательных этапах пробуждения из парадоксального сна показал, что выраженные когнитивные компоненты ВП в ответ на локальное нарушение регулярности следования стимулов, т.е. на отличающийся звук, при пробуждении регистрируются на всех этапах, кроме Этапа 2а.

На Этапе 1 (32 стандарта и 19 девиантов) и на Этапе 2 (290 стандартов и 97 девиантов) обнаружен субкомпонент Р3а (216–260 мс, $p=0.01$ и 184–276 мс, $p=0.004$, соответственно). И на Этапе 1, и на Этапе 2 субкомпонент Р3а выражен в лобно-центральных областях, однако на Этапе 1 он достигает пика около 240 мс, в то время как на Этапе 2 – около 236 мс. Проанализировав отдельно Этап 2а (65 стандартов и 29 девиантов) и Этап 2б (225 стандартов и 68 девиантов), мы обнаружили, что Р3а регистрируется на каждом из подэтапов. На Этапе 2а субкомпонент Р3а наиболее выражен в лобно-центральных областях во временном диапазоне 176–260 мс ($p=0.01$) и достигает максимума около 228 мс. На Этапе 2б субкомпонент Р3а также наиболее выражен в лобно-центральных областях, но во временном диапазоне 204–272 мс ($p=0.018$) и достигает пика около 248 мс. На Этапе 3 (911 стандартов и 331 девиант), выявлены НР (12–132 мс, $p=0.008$) и следующие за ней субкомпонент Р3а (156–272 мс, $p=0.006$) и субкомпонент Р3б (432–476 мс, $p=0.018$). НР наиболее выражена в лобных областях с максимумом около 120 мс, следующий за ней субкомпонент Р3а выражен в лобно-центральных областях и достигает пика около 204 мс, а субкомпонент Р3б – в центрально-теменных областях с пиком около 464 мс (Рисунок 4Д-3, данные по Этапу 2 не представлены).

Все результаты, кроме результата для субкомпонента Р3а на Этапе 2а, были воспроизведены в двухфакторном дисперсионном анализе

(ПРИЛОЖЕНИЕ 10). Также была обнаружена вариабельность в данных между испытуемыми на Этапе 3 для компонента P300 (ПРИЛОЖЕНИЕ 10).

3.6.3.2 Последовательность с глобальным нарушением регулярности следования стимулов

Анализ ВП на последовательных этапах пробуждения из парадоксального сна показал, что выраженные когнитивные компоненты ВП в ответ на глобальное нарушение регулярности следования стимулов, т.е. на отличающуюся пачку звуков, при пробуждении возникают не сразу.

На Этапе 1 (157 стандартов и 71 девиант) и на Этапе 2 (349 стандартов и 128 девиантов), выявлен компонент N200 (172–228 мс, $p=0.042$ и 156–288 мс, $p=0.006$, соответственно). На Этапе 1 компонент N200 преобладает в лобных отделах и достигает пика около 204 мс, в то время как на Этапе 2 он наиболее выражен в центральных отделах и достигает максимума около 252 мс. Проанализировав отдельно Этап 2а (46 стандартов и 16 девиантов) и Этап 2б (303 стандарта и 112 девиантов), мы обнаружили, что компонент N200 регистрируется на каждом из подэтапов. На Этапе 2а компонент N200 наиболее выражен в центральных областях во временном диапазоне 208–240 мс ($p=0.008$) и достигает максимума около 216 мс. А на Этапе 2б компонент N200 наиболее выражен в лобно-центральных областях во временном диапазоне 160–292 мс ($p=0.012$) и достигает пика около 248 мс. На Этапе 3 (846 стандартов и 302 девианта), зарегистрирован компонент N200 (136–248 мс, $p=0.002$), который был выражен в лобно-центральных отведениях и достигает пика около 208 мс. За компонентом N200 следует двугорбый компонент P300 (252–492 мс, $p=0.002$ и 496–696 мс, $p=0.002$), наиболее выраженный в центрально-теменных отделах и достигающий максимума около 384 мс и 588 мс, соответственно (Рисунок 5Д-3, данные по Этапу 2 не представлены).

Все результаты, кроме результата для компонента N200 на Этапе 1, были воспроизведены в двухфакторном дисперсионном анализе (ПРИЛОЖЕНИЕ 11).

Также была обнаружена вариабельность в данных между испытуемыми (ПРИЛОЖЕНИЕ 11).

3.6.3.3 Анализ целевых и нецелевых пачек

Ни ЛД и ГС, ни ГД и ЛС не различались между собой на Этапе 1 и Этапе 2, даже когда мы проанализировали Этап 2а и Этап 2б отдельно. Разница между целевым ЛД и нецелевым ГС была выявлена только на Этапе 3 для НР (72–160 мс, $p=0.024$). Статистически значимых различий в более поздних эффектах между парами стимулов выявлено не было (Рисунок 6Д-3, данные по Этапу 2 не представлены).

Вызванные потенциалы на целевой ГД и нецелевой ЛС не различались ни на Этапе 1, ни Этапе 2, ни на Этапе 2а и Этапе 2б отдельно. А на Этапе 3 различия выявлены только для компонента Р300 (196–696 мс, $p=0.016$). Статистически значимой разницы в компоненте N200 между ГД и ЛС не обнаружено (Рисунок 5Н-Р, данные по Этапу 2 не представлены).

3.7 Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования девиантных и стандартных сегментов и предшествующей девиантному стимулу активности

Для того, чтобы понять, что какие именно изменения работы мозга обуславливают восстановление когнитивных и моторных реакций на каждом из этапов пробуждения и, в итоге, обеспечивают переход от сна к высокому, бодрствующему сознанию, мы проанализировали последовательные изменения спектральной мощности ЭЭГ при помощи анализа на основе вейвлет-преобразования. Для этого мы проанализировали спектральный состав суммарной ЭЭГ, а именно, вызванную мощность, на тех же сегментах, на которых анализировались ВП на стандарты и девианты, и сначала сравнили ЭЭГ в моменты предъявления девиантных и стандартных стимулов, чтобы понять,

отличается ли ЭЭГ активность, вызванная разными типами стимулов. Затем, чтобы оценить сдвиги в характере суммарной ЭЭГ, которые сопровождают переход от одного этапа пробуждения к другому, мы проанализировали ЭЭГ-реакции на девианты на каждом этапе пробуждения, сравнивая их с реакциями на предыдущем этапе.

3.7.1 Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования в сессии с пробуждением из третьей стадии сна

3.7.1.1 Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования девиантных и стандартных сегментов в последовательностях с локальными нарушениями регулярности следования стимулов

Анализ вызванной мощности ЛД и ЛС на последовательных этапах при пробуждении из третьей стадии сна показал, что в ответ на локальное нарушение регулярности следования стимулов, т.е. на отличающийся звук, мощность в ответ на ЛД постепенно усиливается, чем на ЛС. На Этапе 1 изменения мощности ЭЭГ в ответ на стандарты и девианты не различались. На Этапе 2а мощность в ответ на девиантный стимул была выше в тета1- (108–244 мс, $p=0.01$), в тета2- (136–296 мс, $p=0.14$), в альфа2- (224–472 мс, $p=0.004$), в бета1- (316–476 мс, $p=0.014$) и в бета 2- (80–312 мс, $p=0.004$) диапазонах. На Этапе 2б и на Этапе 3 мощность была выше в ответ на ЛД во всех частотных диапазонах (для Этапа 2б, кроме альфа1: тета1 (0–96 мс, $p=0.002$), тета2 (0–296 мс, $p=0.002$), альфа2 (0–392 мс, $p=0.002$), бета1 (0–152 мс, $p=0.002$ и 200–480 мс, $p=0.008$) и бета2 (0–240 мс, $p=0.002$ и 224–468 мс, $p=0.004$) и для Этапа 3: тета1 (0–96 мс, $p=0.002$), тета2 (0–296 мс, $p=0.002$), альфа1 (0–392 мс, $p=0.002$), альфа2 (0–480 мс, $p=0.002$), бета1 (0–520 мс, $p=0.002$) и бета2 (0–580 мс, $p=0.002$)) (Рисунок 7А-3).

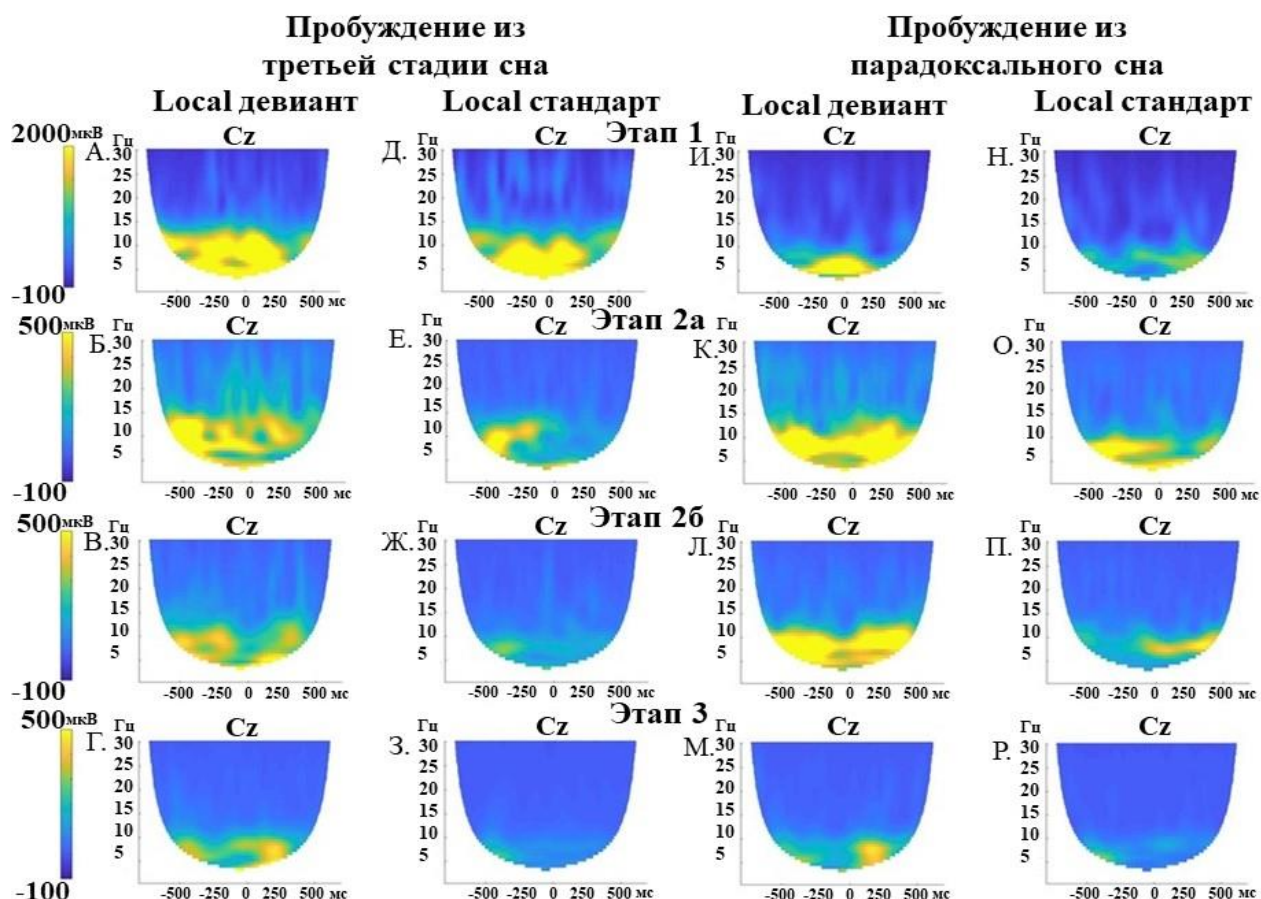


Рисунок 7. Вызванная спектральная мощность ЭЭГ в ответ на local девиант (ЛД) и local стандарт (ЛС) в сессии с пробуждением из третьей стадии сна и из парадоксального сна. Этап 1 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает дельта- или тета-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2а – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2б – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ замедлен; Этап 3 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ своевременен. (А-Г) Вызванная мощность в ответ на ЛД на последовательных этапах пробуждения из третьей стадии сна. (Д-З) Вызванная мощность в ответ на ЛС на последовательных этапах пробуждения из третьей стадии сна. (И-М) Вызванная мощность в ответ на ЛД на последовательных этапах пробуждения из парадоксального сна. (Н-Р) Вызванная мощность в ответ на ЛС на последовательных этапах пробуждения из парадоксального сна.

Далее, чтобы понять, какие именно сдвиги в характере суммарной ЭЭГ сопровождают переход от одного этапа пробуждения к другому, и делают возможным переход к более высоким уровням сознания, мы проанализировали

ЭЭГ-реакции на девианты на каждом этапе пробуждения, сравнивая их с предыдущим этапом. При пробуждении из третьей стадии сна в первые секунды, т.е. при переходе к Этапу 2а пробуждения происходит снижение мощности почти всех ритмов ЭЭГ (тета1 (0–96 мс, $p=0.002$), тета2 (112–296 мс, $p=0.002$), альфа1 (240–392 мс, $p=0.012$) и бета1 (268–372 мс, $p=0.012$ и 432–520 мс, $p=0.01$)), переход к Этапу 2б, т.е. появление первых неверных ответов, сопровождается снижением бета1-ритма (0–120 мс, $p=0.018$), и, наконец, восстановление когнитивных и моторных реакций на целевые стимулы на Этапе 3 сопровождается дальнейшим снижением мощности в альфа2- (256–480 мс, $p=0.014$) и бета1- (200–520 мс, $p=0.006$) диапазонах (Рисунок 7А-Г).

3.7.1.2 Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования девиантных и стандартных сегментов в последовательностях с глобальными нарушениями следования стимулов

Анализ вызванной мощности ГД и ГС на последовательных этапах при пробуждении из третьей стадии сна показал, что в ответ на глобальное нарушение регулярности следования стимулов, т.е. на отличающуюся пачку звуков, мощность в ответ на ГД постепенно усиливается. На Этапе 1 изменения мощности ЭЭГ в ответ на стандарты и девианты не различались. На Этапе 2а мощность в ответ на девиантный стимул была выше в альфа1- (0–388 мс, $p=0.002$), в альфа2- (0–88 мс, $p=0.004$ и 92–464 мс, $p=0.01$), в бета1- (0–388 мс, $p=0.002$) и в бета 2- (0–144 мс, $p=0.01$ и 196–508 мс, $p=0.008$) диапазонах. На Этапе 2б и на Этапе 3 мощность была выше в ответ на девиантный стимул, чем на стандартный во всех частотных диапазонах (для Этапа 2б, кроме тета1 и бета1: тета2 (68–296 мс, $p=0.01$), альфа1 (29–392 мс, $p=0.006$), альфа2 (228–456 мс, $p=0.002$) и бета2 (8–168 мс, $p=0.012$ и 256–476 мс, $p=0.004$) и для Этапа 3: тета1 (0–96 мс, $p=0.002$), тета2 (0–296 мс, $p=0.002$), альфа1 (0–392 мс, $p=0.002$), альфа2 (0–480 мс, $p=0.002$), бета1 (0–520 мс, $p=0.002$) и бета2 (0–580 мс, $p=0.002$)) (Рисунок 8А-3).

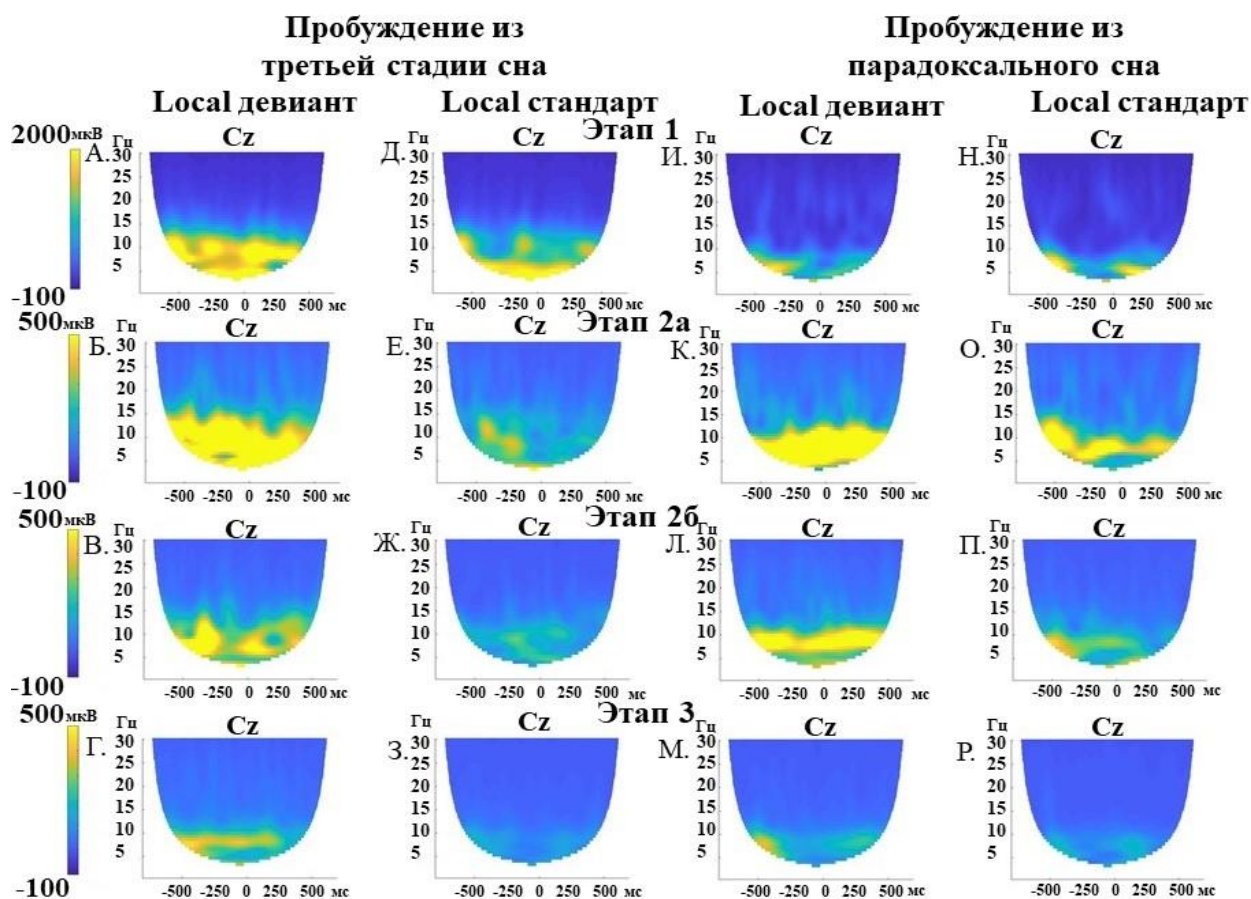


Рисунок 8. Вызванная спектральная мощность ЭЭГ в ответ на global девиант (ГД) и global стандарт (ГС) в сессии с пробуждением из третьей стадии сна и из парадоксального сна. Этап 1 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает дельта- или тета-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2а – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2б – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ замедлен; Этап 3 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ своевременен. (А-Г) Вызванная мощность в ответ на ГД на последовательных этапах пробуждения из третьей стадии сна. (Д-З) Вызванная мощность в ответ на ГС на последовательных этапах пробуждения из третьей стадии сна. (И-М) Вызванная мощность в ответ на ГД на последовательных этапах пробуждения из парадоксального сна. (Н-Р) Вызванная мощность в ответ на ГС на последовательных этапах пробуждения из парадоксального сна.

Далее мы проанализировали ЭЭГ-реакции на девианты на каждом этапе пробуждения, сравнивая их с предыдущим этапом. При пробуждении из третьей стадии сна в первые секунды пробуждения происходит снижение мощности

ритмов ЭЭГ в тета1- (0–96 мс, $p=0.002$) и в тета2- (0–116 мс, $p=0.016$) диапазонах, переход к Этапу 2б, т.е. появление первых неверных ответов, сопровождается снижением мощности тета1-ритма (0–96 мс, $p=0.008$), и, наконец, восстановление когнитивных и моторных реакций на целевые стимулы на Этапе 3 сопровождается снижением мощности в альфа2- (176–480 мс, $p=0.012$) и в бета1- (236–520 мс, $p=0.018$) диапазонах (Рисунок 8А-Г).

3.7.1.3 Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования ЭЭГ-активности, предшествующей появлению девиантного стимула в последовательностях с объединенными локальными и глобальными нарушениями следования стимулов

Для того, чтобы понять, какая ЭЭГ-активность предшествует появлению девиантного стимула, мы проанализировали ЭЭГ-активность до появления девиантного стимула (окно -1000 – 600 мс, где 0 – это начало первого звука в девиантной пачке стимула, т.е. в анализ попала вызванная мощность до появления девиантной пачки и ее первые четыре звука) на каждом этапе пробуждения, сравнивая их с предыдущим этапом. Мы взяли окно шире, чем мы брали окно для сравнения ЛД/ГД и ЛС/ГС, поскольку хотели также уточнить, будут ли изменения в медленных ритмах, в частности в дельта-ритме при переходе от этапа к этапу. Поскольку результаты для ЛД/ГД и ЛС/ГД на последовательных этапах пробуждения были сходны, мы решили их объединить. Переход к Этапу 2б, т.е. появление первых неверных ответов, сопровождается снижением мощности медленных (дельта2 (-1000 – 600 мс, $p=0.002$) и тета1 (-1000 – -232 мс, $p=0.018$)) и быстрых (альфа1 (-876 – -628 мс, $p=0.022$, -600 – -232 мс, $p=0.022$, 248 – 560 мс, $p=0.016$), альфа2 (-880 – 616 мс, $p=0.018$, -560 – -228 мс, $p=0.008$), бета1 (-648 – -228 мс, $p=0.018$)) ритмов до появления девиантного стимула. А для восстановления когнитивных и моторных реакций на целевые стимулы на Этапе 3 необходимо дальнейшее снижение мощности в дельта2- (-1000 – 600 мс, $p=0.002$) и тета1- (-936 – -240 мс, $p=0.008$) диапазонах в престимульном интервале (Рисунок 9А-В).

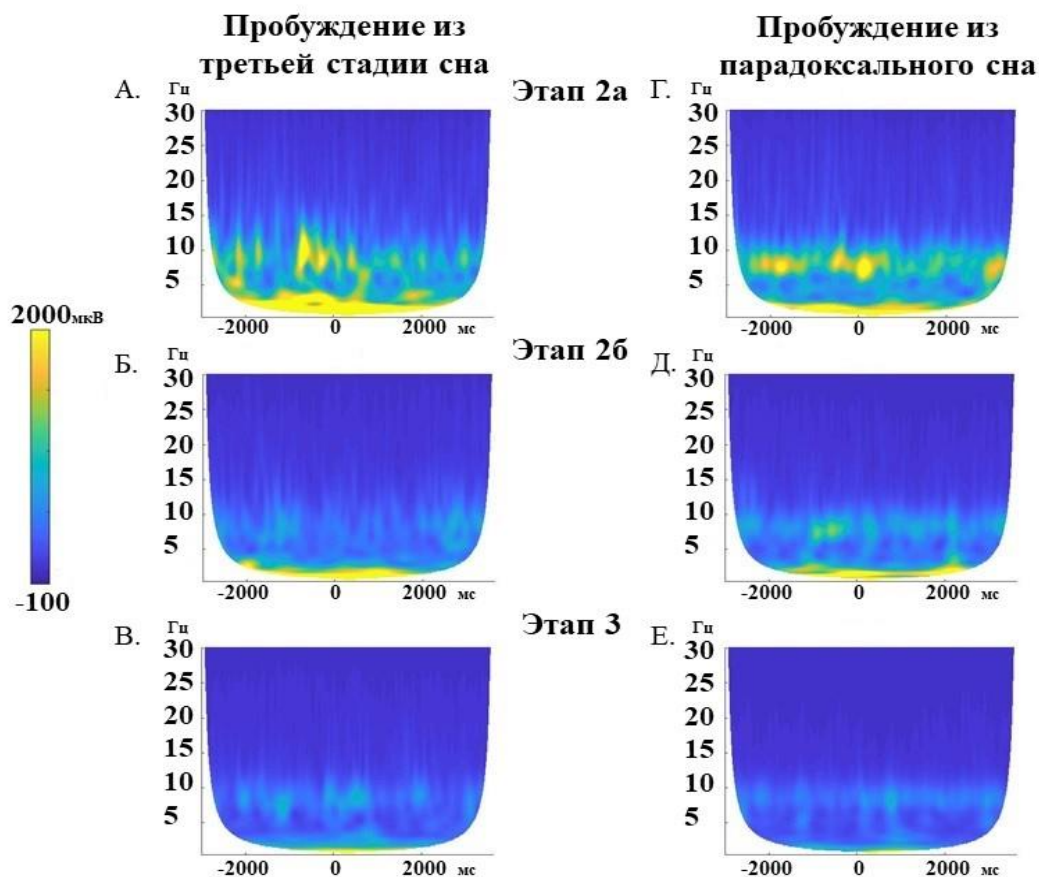


Рисунок 9. Вызванная спектральная мощность ЭЭГ в сессии с пробуждением из третьей стадии сна и из парадоксального сна для объединенных последовательностей с локальными и глобальными нарушениями регулярности. Этап 2а – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2б – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ замедлен; Этап 3 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ своевременен. (А-В) Вызванная спектральная мощность в сессии с пробуждениями из третьей стадии сна. (Г-Е) Вызванная спектральная мощность в сессии с пробуждениями из парадоксального сна. Представлено окно -3000 мс – 3650 мс, где 0 – это начало первого звука в девиантной пачке стимула. Девиантной пачке предшествовали и следовали за ней две стандартные пачки.

3.7.2 Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования этапов в сессии с пробуждением из парадоксального сна

3.7.2.1 Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования девиантных и стандартных сегментов в последовательностях с локальными нарушениями регулярности следования стимулов

Для сессий с пробуждениями из парадоксального сна мы провели аналогичный вейвлет анализ, как и для сессий с пробуждениями из третьей стадии сна.

На Этапе 1 изменения мощности ЭЭГ в ответ на ЛД и ЛС не различались. На Этапе 2а мощность в ответ на ЛД была выше в альфа1- (0–204 мс, $p=0.024$), в альфа2- (224–472 мс, $p=0.004$), в бета1- (0–164 мс, $p=0.016$ и 276–360 мс, $p=0.016$) и в бета 2- (380–540 мс, $p=0.008$) диапазонах. На Этапе 2б и на Этапе 3 мощность была выше в ответ на ЛД, чем на ЛС во всех частотных диапазонах (для Этапа 2б, кроме тета2 и альфа1: тета1 (0–96 мс, $p=0.002$), альфа2 (12–480 мс, $p=0.002$), бета1 (0–464 мс, $p=0.002$) и бета 2 (0–380 мс, $p=0.002$ и 388–580 мс, $p=0.014$) и для Этапа 3: тета1 (0–96 мс, $p=0.002$), тета2 (0–296 мс, $p=0.002$), альфа1 (0–392 мс, $p=0.002$), альфа2 (0–480 мс, $p=0.002$), бета1 (0–284 мс, $p=0.002$, 296–380 мс, $p=0.012$ и 432–520 мс, $p=0.006$) и бета2 (0–380 мс, $p=0.002$ и 420–556 мс, $p=0.002$)) (Рисунок 7И-Р).

Далее мы проанализировали ЭЭГ-реакции на ЛД на каждом этапе пробуждения, сравнивая их с предыдущим этапом. При пробуждении из парадоксального сна в первые секунды пробуждения происходит снижение мощности в тета1- (0–96 мс, $p=0.002$) и бета1- (204–520 мс, $p=0.02$) диапазонах. Переход к Этапу 2б, т.е. появление первых неверных ответов, сопровождается снижением тета2-ритма (0–180 мс, $p=0.02$), и, наконец, восстановление когнитивных и моторных реакций на целевые стимулы на Этапе 3 сопровождается снижением мощности в альфа2- (0–480 мс, $p=0.002$), бета1- (0–520 мс, $p=0.002$) и бета2- (0–580 мс, $p=0.004$) диапазонах (Рисунок 7И-М).

3.7.2.2 Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования девиантных и стандартных сегментов в последовательностях с глобальными нарушениями следования стимулов

На Этапе 1 изменения мощности ЭЭГ в ответ на ГД и ГС не различались. На Этапе 2а мощность в ответ на ГД была выше в тета1- (0–96 мс, $p=0.002$), тета2- (0–228 мс, $p=0.006$) и бета 1- (52–172 мс, $p=0.006$) диапазонах. На Этапе 2б и на Этапе 3 мощность была выше в ответ на ГД, чем на ГС во всех частотных диапазонах (для Этапа 2б: тета1 (0–96 мс, $p=0.002$), тета2 (140–296 мс, $p=0.016$), альфа1 (84–392 мс, $p=0.008$), альфа2 (0–480 мс, $p=0.002$), бета1 (0–240 мс, $p=0.002$ и 432–520 мс, $p=0.006$) и бета2 (0–108 мс, $p=0.002$, 208–352 мс, $p=0.016$ и 396–568 мс, $p=0.002$) и для Этапа 3: тета1 (0–96 мс, $p=0.002$), тета2 (0–296 мс, $p=0.002$), альфа1 (0–392 мс, $p=0.002$), альфа2 (68–480 мс, $p=0.002$), бета1 (0–520 мс, $p=0.002$) и бета2 (0–580 мс, $p=0.002$)) (Рисунок 8И-Р).

Далее мы проанализировали ЭЭГ-реакции на ГД на каждом этапе пробуждения, сравнивая их с предыдущим этапом. При пробуждении из парадоксального сна в первые секунды пробуждения происходит снижение мощности ритмов ЭЭГ в тета2- диапазоне (52–296 мс, $p=0.008$), переход к Этапу 2б, т.е. появление первых неверных ответов, сопровождается дальнейшим снижением тета2-ритма (0–296 мс, $p=0.014$), и, наконец, восстановление когнитивных и моторных реакций на целевые стимулы на Этапе 3 сопровождается дальнейшим снижением мощности в тета1- (0–96 мс, $p=0.002$) и тета2- (0–296 мс, $p=0.002$) диапазонах, а также снижение мощности в альфа1- (0–392 мс, $p=0.002$), альфа2- (0–480 мс, $p=0.002$), бета1- (0–520 мс, $p=0.002$) и бета2- (0–580 мс, $p=0.002$) диапазонах (Рисунок 8И-М).

3.7.2.3 Анализ сигналов на основе вейвлет-преобразования этапов в последовательностях с объединенными локальными и глобальными нарушениями следования стимулов

Сравним ЭЭГ-активность до появления девиантного стимула (окно -1000 – 600 мс, где 0 – это начало первого звука в девиантной пачке стимула) на каждом

этапе пробуждения с предыдущим этапом, мы обнаружили, что переход к Этапу 2б, т.е. появление первых неверных ответов, сопровождается снижением мощности медленных (тета2 (-256 – 600 мс, $p=0.018$)) и быстрых (альфа1 (-28 – 600 мс, $p=0.018$), бета1 (-984 – -152 мс, $p=0.006$, 84 – 600 мс, $p=0.018$), бета2 (-576 – -408 мс, $p=0.022$, -384 – -180 мс, $p=0.024$, 236 – 596 мс, $p=0.02$)) ритмов в престаимпульном интервале. А для восстановления когнитивных и моторных реакций на целевые стимулы на Этапе 3 необходимо дальнейшее снижение мощности всех ритмов (дельта2 (-1000 – 600 мс, $p=0.002$), тета1 (-720 – 600 мс, $p=0.002$), тета2 (-1000 – 564 мс, $p=0.002$), альфа1 (-764 – -452 мс, $p=0.012$), альфа2 (-700 – -132 мс, $p=0.016$), бета1 (-752 – -280 мс, $p=0.01$), бета2 (-1000 – -400 мс, $p=0.002$, -216 – 156 мс, $p=0.002$)) (Рисунок 9Г-Е).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Влияние форсированных пробуждений на качество сна, уровень сонливости и функциональное состояние испытуемых

Во время экспериментальных ночей мы будили испытуемого в среднем четыре раза. Для того чтобы оценить, как влияли наши вмешательства в сон испытуемых на их функциональное состояние, и не могло ли оно в свою очередь повлиять на анализируемые нами показатели, мы утром и вечером использовали методики для оценки сонливости (SSS и VASS) и бдительности (PVT).

Данные этих методик показали, что, несмотря на несколько пробуждений за ночь, уровень сонливости был выше в вечернее время, чем в утреннее, как в сессии с пробуждением из третьей стадии, так и в сессии с пробуждением из парадоксального сна. При этом не было выявлено каких-либо различий в показателях сонливости и бдительности (и вечерних и утренних) между двумя типами сессий. Объективная (т.е. данные ПСГ) и субъективная оценка качества сна также не различались между сессиями. Таким образом, можно заключить, что экспериментальные вмешательства не приводили к существенному дефициту сна у участников эксперимента, и не оказывали выраженного эффекта на функциональное состояние. Помимо этого, функциональное состояние испытуемых в двух типах сессий было сходным, что позволило нам сопоставлять данные, зарегистрированные в двух типах сессий.

Интересно, что такие показатели бдительности, как время реакции и количество пропусков в тесте PVT, на утро были немного выше, чем вечером. Но если в сессии с пробуждениями из третьей стадии это различие было недостоверно, то в сессии с пробуждениями из парадоксального сна, оно достигало уровня значимости. Т.е., несмотря на то, что глубокий сон считается наиболее важным для поддержания жизненно важных функций организма в

целом и мозга в частности (Lundgaard et al., 2017; Nedergaard, 2013; Tasali et al., 2008), тем не менее, нарушение именно парадоксального сна оказало более заметное влияние на функциональное состояние человека. Также и субъективная оценка качества сна в лаборатории по сравнению со сном в домашних условиях была хуже в сессиях с пробуждениями из парадоксального сна. По-видимому, это связано с тем, что вероятность полного пробуждения, когда полностью восстанавливаются осознанные реакции на стимулы, при форсированных пробуждениях из парадоксального сна была выше, поэтому можно предположить, что такие пробуждения испытуемые лучше запоминали. В итоге это влияло на их субъективную оценку количества и качества сна, а неудовлетворенность сном могла также повлиять и на функциональное состояние. В этом отношении наши результаты согласуются с данными о том, что у пациентов с инсомнией субъективная недооценка времени и качества ночного сна обусловлена прежде всего фрагментацией парадоксального сна, поскольку даже короткие пробуждения из этой фазы как правило запоминаются (Riemann et al., 2012).

Из-за особенности организации нашего сна, с преобладанием третьей стадии в первую половину ночи, и парадоксального сна во вторую половину ночи (Klemm, 2011; Roth, 2004), в исследованиях, подобных нашему, очень трудно избежать влияния циркадианного фактора. В этой связи у нас получились значимые различия между средним временем ночи, когда происходили пробуждения из третьей стадии и из парадоксального сна. Однако анализ показал, что время пробуждения не оказывало значимого эффекта на тип пробуждения от сна, т.е. на его завершенность. Поэтому можно предположить, что на степень завершенности пробуждения, или, другими словами, на вероятность достижения бодрствующего сознания, циркадианный фактор не оказывал выраженного влияния, что также обусловило допустимость сопоставления данных, зарегистрированных в разных сессиях.

4.2 Последовательные этапы форсированных пробуждений

Полученные нами экспериментальные данные показали, что даже при форсированном пробуждении переход от сна к бодрствованию не происходит одновременно – требуются десятки секунд, для того чтобы восстановилась способность правильно и своевременно реагировать на звуковые стимулы.

Несмотря на то, что самая глубокая, третья, стадия ортодоксального сна и парадоксальный сон совершенно различны как по уровню активации мозга (Dijk, 2009; Kaufmann et al., 2006; Uitermarkt et al., 2020), так и по характеру активности основных нейромедиаторных систем мозга (Holst, Landolt, 2018; Moszczynski, Murray, 2012), тем не менее, визуальный анализ суммарной ЭЭГ и поведенческих реакций показал, что есть некоторые общие закономерности пробуждения из этих состояний. В частности, 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: 1) в ЭЭГ преобладают либо тета-, либо дельта-волны, моторный ответ не регистрируется; 2) альфа-ритм восстановился и преобладает в ЭЭГ, но моторный ответ отсутствует, неправильный или замедленный; 3) моторный ответ правильный и своевременный.

Форсированные пробуждения из третьей стадии и парадоксального сна показали существенные различия в скорости пробуждения и вероятности достижения высокого уровня сознания, характерного для бодрствования. Процент полных пробуждений (когда был получен правильный и своевременный моторный ответ на целевые стимулы) был значительно ниже при пробуждении из третьей стадии сна; кроме того, как восстановление альфа-

ритма, так и восстановление моторного ответа произошло позже. 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. Таким образом, наши данные показывают, что появление преобладающей альфа-активности в суммарной ЭЭГ недостаточно для организации моторного ответа. 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?

4.3 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. Этот результат может объясняться дефицитом корково-каортикальных 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).

На Этапе 2, когда в суммарной ЭЭГ восстановился альфа-ритм, но моторный ответ все еще отсутствовал или был замедлен, мы впервые выявили субкомпонент P3a в ответ на локальную нерегулярность. 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. На первых этапах мы также не зарегистрировали лобный N400, который может отражать неосознанное восприятие глобального нарушения следования стимулов (Liaukovich et al., 2022). 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 (Chennu et al., 2013; 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.

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. 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. 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. 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 (Baars, 2001) и оценка значимости (Chennu et al., 2013; Perez et al., 2021; Strauss et al., 2015), требуют активации обширной лобно-теменной сети (Vor, 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 Р3б 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. 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. 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 (см. для метаболических изменений (Balkin et al., 2002); для изменений паттернов активации ЭЭГ (Ferrara et al., 2006; Marzano et al., 2011); для изменений латентности и амплитуды ВП (Шилов и др., 2020; Bastuji et al., 2003; Ferrara et al., 2001)). 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 Р3а в ответ на локальное нарушение регулярности. 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 Р300 в ответ на глобальное нарушение регулярности не был обнаружен до Этапа 3, когда полностью восстановилась точная и своевременная моторная реакция.

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 автоматической детекции простых изменений стимулов.

4.4 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 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 (дельта- и 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 самой глубокой, 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, то есть перед началом пятого звука в пачке. В изменениях фоновой активности ЭЭГ на последовательных этапах перехода от сна к бодрствованию, мы также выявили сходные закономерности для пробуждений из глубокого и парадоксального сна: по мере того, как восстанавливалась способность осознанно реагировать на сигналы, в ЭЭГ наблюдалось снижение мощности в большинстве диапазонов частот. При этом пробуждение из глубокого сна было сопряжено с более выраженным снижением медленных (особенно дельта) ритмов, а пробуждение из парадоксального – быстрых.

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 его стадии, особенно активна глимфатическая 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 (изменение объема астроцитов, изменение ионного состава интерстициальной жидкости, двукратное усиление тока интерстициальной и спинномозговой жидкости и др.), 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 сопровождает усиление тока интерстициальной и спинномозговой жидкости в мозге и может рассматриваться как коррелят глимфатических процессов (Semyachkina-Glushkovskaya et al., 2021). По-видимому, для обеспечения работы этой системы, во время третьей стадии сна особенно активны синхронизирующие механизмы. За них ответственны нейронные популяции, находящиеся на разных уровнях мозга, основная задача которых – синхронизация медленной активности 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 сравнение ЭЭГ-реакций на девиантные стимулы показало, 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. В литературе нам не удалось найти аналогичных результатов. Но здесь следует подчеркнуть, что хотя существует обширная научная литература о влиянии прошедшего сна (т.е. «инерции сна») на суммарную биоэлектрическую активность и ВП человека, все эти исследования проводились в первые минуты бодрствования, и даже в первые десятки минут. То есть участники этих экспериментов, как правило, уже были в состоянии точно выполнять инструкции и в целом достигли полного бодрствования, а прошедший сон сказывался только на скорости и эффективности их деятельности. В этих исследованиях в высоких диапазонах частот инерция сна оказалась связана со сниженной мощностью альфа- (Gorgoni et al., 2015; Ogilvie, Simons, 1992) и бета-ритмов (Gorgoni et al., 2015; Marzano et al., 2011; Vallat et al., 2019). То есть наши результаты, касающиеся альфа- и бета-активности при пробуждении, на первый взгляд, прямо противоположны этим данным. Однако здесь следует иметь в виду, что при пробуждении процессы, происходящие в первые секунды перехода от сна к бодрствованию, кардинально отличаются от процессов, которые будут происходить через пять и более минут. А анализ ЭЭГ и ВП совместно с анализом восстановления первых реакций на

внешние стимулы в первые секунды пробуждения, насколько мы знаем, мы провели впервые.

4.5 Ограничения интерпретации результатов исследования

Это исследование является первым в своем роде по изучению восстановления сознательной обработки внешних стимулов в течение первых секунд пробуждения от сна, и мы попытались изучить этот процесс как на индивидуальном, так и на групповом уровне. Тем не менее, мы должны отметить некоторые ограничения интерпретации результатов исследования, которые в дальнейшем могут стать предметом самостоятельного научного исследования. Количество сегментов для усреднения ВП относительно невелико на Этапе 1, а также на Этапе 2 после деления его на два подэтапа: Этап 2а и Этап 2б. Это ограничение в большей степени связано с особенностью быстро меняющегося процесса пробуждения и чрезмерной двигательной активностью на первых этапах, особенно при пробуждении из третьей стадии сна, из-за чего часть ВП приходится исключать из анализа вследствие их «шумности». А также из-за дизайна последовательностей стимулов (20% - девиантные пачки и 80% - стандартные пачки звуков), сложно оценивать одновременность-неодновременность восстановления альфа-ритма, являющегося непрерывной переменной, и восстановления моторного ответа – переменной дискретной, да еще и возникающей в ответ только на 20% стимулов. Поэтому в дальнейшем мы планируем провести более чувствительный математический анализ данных, который позволит более точно выявить моменты появления Р300 в ответ на значимые стимулы (например, анализ единичных проб, или *single-trial analysis*). Кроме того, в этой работе мы мало внимания уделяли возможному влиянию циркадианного фактора, а также таким аспектам гомеостатического фактора, как влияние предыдущих пробуждений на последующие, или длительность нахождения в стадии, из которой происходило пробуждение.

Далее, важно еще раз подчеркнуть, что пробуждение ото сна далеко не является таким последовательным и догматичным, как следование от Этапа 1, к Этапу 2 и далее к Этапу 3. Существует гораздо больше вариаций в состояниях между сном и бодрствованием: от полного отсутствия пробуждения до отсутствия Этапа 2, частичные пробуждения или флуктуации между состояниями с периодическим возвратом в сон или на предыдущие этапы. Следовательно, изучение разнообразия этих типов пробуждения может расширить наши знания об уровнях сознания и механизмах, обеспечивающих переходы между ними.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, переход от сна к бодрствованию не является одномоментным процессом и представляет собой континуум состояний, отражающих процесс перехода от низкоуровневых форм сознания к высокому уровню, на котором становится возможной осознанная обработка информации, поступающей извне, и своевременное реагирование на неё.

Так, 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 замедленны, 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 Р300 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 Р300 в ответ на целевые стимулы совпадает с поведенческим пробуждением – с восстановлением правильных и своевременных моторных ответов на них.

3. Время, необходимое для восстановления компонента Р300 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

ВП – вызванный потенциал

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

НР – негативность рассогласования

ЛН – последовательность с локальными нарушениями регулярности следования стимулов / локальная нерегулярность (появление ЛД, т.е. появление отличающегося звука)

ГН – последовательность с глобальными нарушениями регулярности следования стимулов / глобальная нерегулярность (появление ГД, т.е. появление отличающейся пачки звуков)

ЛД – local девиант (пачка, состоящая из четырех одинаковых звуков и пятого отличающегося, является целевой)

ЛС – local стандарт (пачка, состоящая из пяти одинаковых звуков, является нецелевой)

ГД – global девиант (пачка, состоящая из пяти одинаковых звуков, является целевой)

ГС – global стандарт (пачка, состоящая из четырех одинаковых звуков и пятого отличающегося, является нецелевой)

ПО – программное обеспечение

PVT – Психомоторный тест на устойчивость внимания (Psychomotor vigilance task)

VASS – Визуальная шкала сонливости (Visual analogue sleepiness scale)

SSS – Стэнфордская шкала сонливости (Stanford sleepiness scale)

ЭОГ – электроокулограмма

ПСГ – полисомнограмма

Этап 1 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладают дельта-, или тета-ритм, моторный ответ отсутствует;

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

Этап 2а – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ отсутствует;

Этап 2б – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ замедлен;

Этап 3 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ сопоставим с моторным ответом в состоянии бодрствования (время реакции – от 150 до 550 миллисекунд).

Гц – герц

дБ – децибел

мин – минута

с – секунда

мс – миллисекунда

мкВ – микровольт

кОм – килоом

мм – миллиметр

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Анохин, К. В.** Когнитом: в поисках фундаментальной нейронаучной теории сознания / К. В. Анохин // Журнал высшей нервной деятельности им И П Павлова. – 2021. – Т. 71. – № 1. – С. 39–71.
2. **Верхлютов, В. М.** Вызванная спектральная мощность ЭЭГ при предъявлении псевдослов и слов категорий "живое" и "неживое" / В. М. Верхлютов, И. В. Марьина, В. Б. Стрелец // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2012. – Т. 62. – № 5. – С. 553-562.
3. **Ковальзон, В. М.** Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование-сон» / В. М. Ковальзон. – Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 239 с. – ISBN 978-5-9963-0601-5.
4. **Краткое руководство по клинической сомнологии** : учеб. пособие / под. общ. ред. докт. мед. наук, проф. Г. В. Коврова. – Москва: МЕДпресс-информ, 2018. – 272 с. – ISBN 978-5-00030-569-0
5. **Ливанов, М. Н.** Пространственная организация процессов головного мозга / М. Н. Ливанов. – Москва : Наука, 1972. – 181 с.
6. **Свидерская, Н. Е.** Пространственная организация ЭЭГ при интенсивной гипервентиляции (циклическом дыхании). Сообщение I. Общие закономерности изменения функционального состояния мозга и влияние пароксизмальной активности / Н. Е. Свидерская, П. В. Быков // Физиология человека. – 2006. – Т. 32. – № 2. – С. 20–30.
7. **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.
8. **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.
9. **Achard, S.** Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients / S. Achard, C. Delon-Martin, P. Vértes, F. Renard [et al.] //

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2012. Vol. 109. – № 50. – P. 20608–20613.

10. **Akeju, O.** Disruption of thalamic functional connectivity is a neural correlate of dexmedetomidine-induced unconsciousness / O. Akeju, M. L. Loggia, C. Catana, K. J. Pavone [et al.] // *eLife*. – 2014. – Vol. 3. – P. e04499.

11. **Åkerstedt, T.** Awakening from sleep / T. Åkerstedt, M. Billiard, M. Bonnet, G. Ficca [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2002. – Vol. 6. – № 4. – P. 267–286.

12. **Alcaide, S.** fMRI lag structure during waking up from early sleep stages / S. Alcaide, J. Sitt, T. Horikawa, A. Romano [et al.] // *Cortex*. – 2021. – Vol. 142. – P. 94–103.

13. **Alho, K.** Processing of novel sounds and frequency changes in the human auditory cortex: Magnetoencephalographic recordings / K. Alho, I. Winkler, C. Escera, M. Huotilainen // *Psychophysiology*. – 1998. Vol. 35. – № 2. – P. 211–224.

14. **Andrillon, T.** Formation and suppression of acoustic memories during human sleep / T. Andrillon, D. Pressnitzer, D. Léger, S. Kouider // *Nature Communications*. – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 1–15.

15. **Andrillon, T.** Predicting lapses of attention with sleep-like slow waves / T. Andrillon, A. Burns, T. Mackay, J. Windt, N. Tsuchiya // *Nature Communications*. – 2021. Vol. 12. – № 1. – P. 1–12.

16. **Andrillon, T.** The vigilant sleeper: neural mechanisms of sensory (de)coupling during sleep / T. Andrillon, S. Kouider // *Current Opinion in Physiology*. – 2020. – Vol. 15. – P. 47–59.

17. **Annett, M.** A classification of hand preference by association analysis / M. Annett // *British Journal of Psychology*. – 1970. – Vol. 61. – № 3. – P. 303–321.

18. **Atienza, M.** Mismatch negativity (MMN): an objective measure of sensory memory and long-lasting memories during sleep / M. Atienza, J. L. Cantero, E. Dominguez-Marin // *International Journal of Psychophysiology*. – 2002. – Vol. 46. – № 3. – P. 215–225.

19. **Atienza, M.** Auditory information processing during human sleep as revealed by event-related brain potentials / M. Atienza, J. L. Cantero, C. Escera //

Clinical Neurophysiology. – 2001. – Vol. 112. – № 11. – P. 2031–2045.

20. **Baars, B. J.** A cognitive theory of consciousness / B. J. Baars. Cambridge University Press, 1993. – 448 p. – ISBN 0-521-42743-625.

21. **Baars, B. J.** In the Theater of Consciousness: The Workspace of the Mind / B. J. Baars. Oxford University Press, 2001. – 210 p. – ISBN 0-195-14703-0

22. **Balkin, T. J.** The process of awakening: a PET study of regional brain activity patterns mediating the re-establishment of alertness and consciousness / T. J. Balkin, A. R. Braun, N. J. Wesensten, K. Jeffries [et al.] // Brain. – 2002. – Vol. 125. – № 10. – P. 2308–2319.

23. **Banks, M. I.** Cortical functional connectivity indexes arousal state during sleep and anesthesia / M. I. Banks, B. M. Krause, C. M. Endemann, D. I. Campbell [et al.] // NeuroImage. – 2020. – Vol. 211. – P. 116627.

24. **Barttfeld, P.** Signature of consciousness in the dynamics of resting-state brain activity / P. Barttfeld, L. Uhrig, J. D. Sitt, M. Sigman [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2015. – Vol. 112. – № 3. – P. 887–892.

25. **Başar, E.** A review of alpha activity in integrative brain function: Fundamental physiology, sensory coding, cognition and pathology / E. Başar // International Journal of Psychophysiology. – 2012. – Vol. 86. – № 1. – P. 1–24.

26. **Bastuji, H.** Event-related potentials during forced awakening: a tool for the study of acute sleep inertia / H. Bastuji, F. Perrin, L. Garcia-Larrea // Journal of Sleep Research. – 2003. – Vol. 12. – № 3. – P. 189–206.

27. **Bekinschtein, T. A.** Neural signature of the conscious processing of auditory regularities / T. A. Bekinschtein, S. Dehaene, B. Rohaut, F. Tadel [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – Vol. 106. – № 5. – P. 1672–1677.

28. **Benveniste, H.** The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review / H. Benveniste, X. Liu, S. Koundal, S. Sanggaard [et al.] // Gerontology. – 2019. – Vol. 65. – № 2. – P. 106–119.

29. **Boly, M.** Connectivity Changes Underlying Spectral EEG Changes during Propofol-Induced Loss of Consciousness / M. Boly, R. Moran, M. Murphy, P.

Boveroux [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2012. – Vol. 32. – № 20. – P. 7082–7090.

30. **Bor, D.** Consciousness and the Prefrontal Parietal Network: Insights from Attention, Working Memory, and Chunking / D. Bor, A. K. Seth // *Frontiers in Psychology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 63.

31. **Broughton, R. J.** Sleep Disorders: Disorders of Arousal?: Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in «dreaming sleep.» / R. J. Broughton // *Science*. – 1968 – Vol. 159. – № 3819. – P. 1070–1078.

32. **Brown, E. N.** General Anesthesia, Sleep, and Coma / E. N. Brown, R. Lydic, N. D. Schiff // *New England Journal of Medicine*. – 2010 – Vol. 363. – № 27. – P. 2638–2650.

33. **Burke, T. M.** Sleep inertia, sleep homeostatic and circadian influences on higher-order cognitive functions / T. M. Burke, F. A. Scheer, J. M. Ronda, C. A. Czeisler, Jr K. P. Wright // *Journal of Sleep Research*. – 2015. – Vol. 24. – № 4. – P. 364–371.

34. **Buysse, D. J.** The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research / D. J. Buysse, C. F. Reynolds III, T. H. Monk, S. R. Berman, D. J. Kupfer // *Psychiatry Research*. – 1989. – Vol. 28. – № 2. – P. 193–213.
Перевод на русский: Е. А. Семенова, К. В. Даниленко, Новосибирск, 2009.

35. **Castelnovo, A.** NREM sleep parasomnias as disorders of sleep-state dissociation / A. Castelnovo, R. Lopez, P. Proserpio, L. Nobili, Y. Dauvilliers // *Nature Reviews Neurology*. – 2018. – Vol. 14. – № 8. – P. 470–481.

36. **Chennu, S.** Expectation and Attention in Hierarchical Auditory Prediction / S. Chennu, V. Noreika, D. Gueorguiev, A. Blenkmann, S. Kochen [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2013. – Vol. 33. – № 27. – P. 11194–11205.

37. **Chow, H. M.** Rhythmic alternating patterns of brain activity distinguish rapid eye movement sleep from other states of consciousness / H. M. Chow, S. G. Horowitz, W. S. Carr, D. Picchioni // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2013. – Vol. 110. – № 25. – P. 10300–10305.

38. **Correa, Á.** Attentional preparation based on temporal expectancy modulates processing at the perceptual level / Á. Correa, J. Lupiáñez, P. Tudela // *Psychonomic Bulletin and Review*. – 2005. – Vol. 12. – № 2. – P. 328–334.
39. **Crick, F.** Towards a neurobiological theory of consciousness / F. Crick, C. Koch // *Seminars in the neurosciences*. – 1990. – Vol. 2. – P. 263–275.
40. **Cul, A. Del.** Brain Dynamics Underlying the Nonlinear Threshold for Access to Consciousness / A. Del Cul, S. Baillet, S. Dehaene // *PLoS Biology*. – 2007. – Vol. 5. – № 10. – P. e260.
41. **Cunillera, T.** Time course and functional neuroanatomy of speech segmentation in adults / T. Cunillera, E. Càmarà, J. M. Toro, J. Marco-Pallares [et al.] // *NeuroImage*. – 2009. – Vol. 48. – № 3. – P. 541–553.
42. **Dehaene, S.** Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework / S. Dehaene, L. Naccache // *Cognition*. – 2001. – Vol. 79. – № 1–2. – P. 1–37.
43. **Dehaene, S.** Experimental and Theoretical Approaches to Conscious Processing / S. Dehaene, J. P. Changeux // *Neuron*. – 2011. – Vol. 70. – № 2. – P. 200–227.
44. **Dennis, S. H.** Oxygen/Glucose Deprivation Induces a Reduction in Synaptic AMPA Receptors on Hippocampal CA3 Neurons Mediated by mGluR1 and Adenosine A3 Receptors / S. H. Dennis, N. Jaafari, H. Cimarosti, J. G. Hanley // *Journal of Neuroscience*. – 2011. – Vol. 31. – № 33. – P. 11941–11952.
45. **Dijk, D. J.** Regulation and functional correlates of slow wave sleep / D. J. Dijk // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2009. – Vol. 5 (2suppl). – P. S6–S15.
46. **Driel, J. van.** Interregional alpha-band synchrony supports temporal cross-modal integration / J. van Driel, T. Knapen, D. M. van Es, M. X. Cohen // *NeuroImage*. – 2014. – Vol. 101. – P. 404–415.
47. **Farthouat, J.** Lack of frequency-tagged magnetic responses suggests statistical regularities remain undetected during NREM sleep / J. Farthouat, A. Atas, V. Wens, X. De Tiege, P. Peigneux // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 1–16.

48. **Faugeras, F.** Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state // *Neurology*. – 2011. – Vol. 77. – № 3. – P. 264–268.
49. **Faugeras, F.** Event related potentials elicited by violations of auditory regularities in patients with impaired consciousness / F. Faugeras, B. Rohaut, N. Weiss, T. A. Bekinschtein // *Neuropsychologia*. – 2012. – Vol. 50. – № 3. – P. 403–418.
50. **Felton, M.** Differential effects of arousal from slow wave versus REM sleep / M. Felton, R. Broughton // *Psychophysiology*. – 1968. – Vol. 5. – № 2. – P. 231.
51. **Ferrara, M.** Auditory evoked responses upon awakening from sleep in human subjects / M. Ferrara, L. De Gennaro, F. Ferlazzo, G. Curcio [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2001. – Vol. 310. – P. 145–148.
52. **Ferrara, M.** The electroencephalographic substratum of the awakening / M. Ferrara, G. Curcio, F. Fratello, F. Moroni [et al.] // *Behavioural Brain Research*. – 2006. – Vol. 167. – № 2. – P. 237–244.
53. **Fisher, C. E.** Diagnosing consciousness: Neuroimaging, law, and the vegetative state / C. E. Fisher, P. S. Appelbaum // *Journal of Law, Medicine and Ethics*. – 2010. – Vol. 38. – № 2. – P. 374–385.
54. **Friston, K.** A theory of cortical responses / K. Friston // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2005. – Vol. 360. – № 1456. – P. 815–836.
55. **Friston, K.** Predictive coding under the free-energy principle / K. Friston, S. Kiebel // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2009. – Vol. 364. – № 1521. – P. 1211–1221.
56. **Frohlich, J.** Consciousness among delta waves: A paradox? / J. Frohlich, D. Toker, M. M. Monti // *Brain*. – 2021. – Vol. 144. – № 8. – P. 2257–2277.
57. **Fuller, P.** Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system / P. Fuller, D. Sherman, N. P. Pedersen, C. B. Saper, J. Lu // *Journal of Comparative Neurology*. – 2011. – Vol. 519. – № 5. – P. 933–956.
58. **Gompf, H. S.** The neuroanatomy and neurochemistry of sleep-wake control / H. S. Gompf, C. Anaclet // *Current Opinion in Physiology*. – 2020. – Vol. 15. – P. 143–151.

59. **Gorgoni, M.** EEG topography during sleep inertia upon awakening after a period of increased homeostatic sleep pressure / M. Gorgoni, M. Ferrara, A. D'Atri, G. Lauri // *Sleep Medicine*. – 2015. – Vol. 16. – № 7. – P. 883–890.
60. **Grady, F. S.** A Century Searching for the Neurons Necessary for Wakefulness / F. S. Grady, A. D. Boes., J. C. Geerling // *Frontiers in Neuroscience*. – 2022. – Vol. 16.
61. **Halász, P.** The K-complex as a special reactive sleep slow wave - A theoretical update / P. Halász // *Sleep Medicine Reviews*. – 2016. – Vol. 29. – P. 33–40.
62. **Harris, C. D.** Neurophysiology of sleep and wakefulness / C. D. Harris // *Respiratory care clinics of North America*. – 2005. – Vol. 11. – № 4. – P. 567–586.
63. **Hayat, H.** Reduced neural feedback signaling despite robust neuron and gamma auditory responses during human sleep / H. Hayat, A. Marmelshtein, A. J. Krom, Y. Sela [et al.] // *Nature neuroscience*. – 2022. – Vol. 25. – № 7. – P. 935–943.
64. **Heilbron, M.** Great Expectations: Is there Evidence for Predictive Coding in Auditory Cortex? / M. Heilbron, M. Chait // *Neuroscience*. – 2018. – Vol. 389. – P. 54–73.
65. **Hobson, J. A.** REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness / J. A. Hobson // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2009. – Vol. 10. – № 11. – P. 803–813.
66. **Holst, S. C.** Sleep-Wake Neurochemistry / S. C. Holst, H. P. Landolt // *Sleep Medicine Clinics*. – 2018. – Vol. 13. – № 2. – P. 137–146.
67. **Huber, R.** Human cortical excitability increases with time awake / R. Huber, H. Mäki, M. Rosanova, S. Casarotto // *Cerebral Cortex*. – 2013. – Vol. 23. – № 2. – P. 1–7.
68. **Hudetz, A. G.** Dynamic repertoire of intrinsic brain states is reduced in propofol-induced unconsciousness / A. G. Hudetz, X. Liu, S. Pillay // *Brain Connectivity*. – 2015. – Vol. 5. – № 1. – P. 10–22.
69. **Hung, C. S.** Local experience-dependent changes in the wake EEG after prolonged wakefulness / C. S. Hung, S. Sarasso, F. Ferrarelli, B. Riedner [et al.] //

Sleep. – 2013. – Vol. 36. – № 1. – P. 59–72.

70. **Huntley, A.** Documenting level of consciousness / A. Huntley // *Nursing*. – 2008. – Vol. 38. – № 8. – P. 63–64.

71. **Iber, C.** The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specification / C. Iber, S. Ancoli-Israel, A. L. Chesson, S. F. Quan. – Westchester, IL : American Academy of Sleep Medicine, 2007.

72. **Ivanitsky, A. M.** Brain science: On the way to solving the problem of consciousness / A. M. Ivanitsky, G. A. Ivanitsky, O. V. Sysoeva // *International Journal of Psychophysiology*. – 2009. – Vol. 73. – № 2. – P. 101–108.

73. **Ivry, R. B.** Dedicated and intrinsic models of time perception / R. B. Ivry, J. E. Schlerf // *Trends in Cognitive Sciences*. – 2008. – Vol. 12. – № 7. – P. 273–280.

74. **James, W.** The Perception of Time / W. James // *The Principles of Psychology*. New York: Henry Holt and Company, 1890. – 605–642 p.

75. **Johns, M. W.** A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale / M. W. Johns // *Sleep*. – 1991. – Vol. 14. – № 6. – P. 540–545.

76. **Jones, E. G.** A new view of specific and nonspecific thalamocortical connections / E. G. Jones // *Advances in neurology*. – 1998. – Vol. 77. – P. 49–71.

77. **Karoui, I. El.** Event-related potential, time-frequency, and functional connectivity facets of local and global auditory novelty processing: An intracranial study in humans / I. El. Karoui, J. R. King, J. Sitt, F. Meyniel [et al.] // *Cerebral Cortex*. – 2015. – Vol. 25. – № 11. – P. 4203–4212.

78. **Karuza, E. A.** The neural correlates of statistical learning in a word segmentation task: An fMRI study / E. A. Karuza, E. L. Newport, R. N. Aslin, S. J. Starling [et al.] // *Brain and Language*. – 2013. – Vol. 127. – № 1. – P. 46–54.

79. **Kaufmann, C.** Brain activation and hypothalamic functional connectivity during human non-rapid eye movement sleep: An EEG/fMRI study / C. Kaufmann, R. Wehrle, T. C. Wetter, F. Holsboer [et al.] // *Brain*. – 2006. – Vol. 129. – № 3. – P. 655–667.

80. **King, J. R.** Single-trial decoding of auditory novelty responses facilitates

the detection of residual consciousness / J. R. King, F. Faugeras, A. Gramfort, A. Schurger [et al.] // *NeuroImage*. – 2013. – Vol. 83. – P. 726–738.

81. **Klemm, W. R.** Why does REM sleep occur? A wake-up hypothesis / W. R. Klemm // *Frontiers in Systems Neuroscience*. – 2011. – Vol. 5. – P. 73.

82. **Langford, G. W.** Awakening Latency From Sleep For Meaningful and Non-Meaningful Stimuli / G. W. Langford, R. Meddis, A. J. D. Pearson // *Psychophysiology*. – 1974. – Vol. 11. – № 1. – P. 1–5.

83. **Laureys, S.** Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state / S. Laureys, M. E. Faymonville, P. Peigneux, P. Damas [et al.] // *NeuroImage*. – 2002. – Vol. 17. – № 2. – P. 732–741.

84. **Laureys, S.** The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state / S. Laureys // *Trends in Cognitive Sciences*. – 2005. – Vol. 9. – № 12. – P. 556–559.

85. **Lehky, S. R.** No binocular rivalry in the LGN of alert macaque monkeys / S. R. Lehky, J. H. R. Maunsell // *Vision Research*. – 1996. – Vol. 36. – № 9. – P. 1225–1234.

86. **Liaukovich, 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. Liaukovich, 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.

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

88. **Lundgaard, I.** Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration / I. Lundgaard, M. L. Lu, E. Yang, W. Peng [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2017. – Vol. 37. – № 6. – P. 2112–2124.

89. **Luppi, A. I.** Mechanisms Underlying Disorders of Consciousness: Bridging Gaps to Move Toward an Integrated Translational Science / A. I. Luppi, J. Cain, L. R. Spindler, U. J. Górska // *Neurocritical Care*. – 2021. – Vol. 35. – № 1. – P. 37–54.

90. **Maclean, A. W.** Psychometric evaluation of the Stanford Sleepiness Scale / A. W. Maclean, G. C. Fekken, P. Saskin, J. B. Knowles // *Journal of Sleep Research*. – 1992. – Vol. 1. – № 1. – P. 35–39.
91. **von der Malsburg, C.** Binding in models of perception and brain function / C. von der Malsburg // *Current Opinion in Neurobiology*. – 1995. – Vol. 5. – № 4. – P. 520–526.
92. **Marti, S.** How does the extraction of local and global auditory regularities vary with context? / S. Marti, L. Thibault, S. Dehaene // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9. – № 9. – P. e107227.
93. **Marzano, C.** Electroencephalographic sleep inertia of the awakening brain / C. Marzano, M. Ferrara, F. Moroni, L. De Gennaro // *Neuroscience*. – 2011. – Vol. 176. – P. 308–317.
94. **Massimini, M.** Breakdown of Cortical Effective Connectivity During Sleep / M. Massimini, F. Ferrarelli, R. Huber, S. K. Esser [et al.] // *Science*. – 2005. – Vol. 309. – № 5744. – P. 2228–2232.
95. **Massimini, M.** Cortical reactivity and effective connectivity during REM sleep in humans / M. Massimini, F. Ferrarelli, M. J. Murphy, R. Huber [et al.] // *Cognitive Neuroscience*. – 2010. – Vol. 1. – № 3. – P. 176–183.
96. **McNealy, K.** Cracking the language code: Neural mechanisms underlying speech parsing / K. McNealy, J. C. Mazziotta, M. Dapretto // *Journal of Neuroscience*. – 2006. – Vol. 26. – № 29. – P. 7629–7639.
97. **Monti, M. M.** Dynamic Change of Global and Local Information Processing in Propofol-Induced Loss and Recovery of Consciousness / M. M. Monti, E. S. Lutkenhoff, M. Rubinov, P. Boveroux [et al.] // *PLoS Computational Biology*. – 2013. – Vol. 9. – № 10. – P. e1003271.
98. **Morawska, M. M.** Slow-wave sleep affects synucleinopathy and regulates proteostatic processes in mouse models of Parkinson’s disease / M. M. Morawska, C. G. Moreira, V. R. Ginde, P. O. Valko [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2021. – Vol. 13. – № 623. – P. eabe7099.
99. **Morris, A. M.** The P300 event-related potential: The effects of sleep

deprivation / A. M. Morris, Y. So, K. A. Lee, A. A. Lash, C. E. Becker // *Journal of Occupational Medicine*. – 1992. – Vol. 34. – № 12. – P. 1143–1152.

100. **Moruzzi, G.** Brain stem reticular formation and activation of the EEG / G. Moruzzi, H. W. Magoun // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. – 1949. – Vol. 1. – № 1-4. – P. 455–473.

101. **Moszczynski, A.** Neurobiological Aspects of Sleep Physiology / A. Moszczynski, B. J. Murray // *Neurologic Clinics*. – 2012. – Vol. 30. – № 4. – P. 963–985.

102. **Näätänen, R.** The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review / R. Näätänen, P. Paavilainen, T. Rinne, K. Alho // *Clinical Neurophysiology*. – 2007. – Vol. 118. – № 12. – P. 2544–2590.

103. **Näätänen, R.** Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted / R. Näätänen, A. W. K. Gaillard, S. Mäntysalo // *Acta Psychologica*. – 1978. – Vol. 42. – № 4. – P. 313–329.

104. **Naccache, L.** Neural detection of complex sound sequences or of statistical regularities in the absence of consciousness? / L. Naccache, J. R. King, J. Sitt, D. Engemann [et al.] // *Brain*. – 2015. – Vol. 138. – № 12. – P. e395–e395.

105. **Nedergaard, M.** Garbage truck of the brain / M. Nedergaard // *Science*. – 2013. – Vol. 340. – № 6140. – P. 1529–1530.

106. **Neuloh, G.** Does familiarity facilitate the cortical processing of music sounds? / G. Neuloh, G. Curio // *NeuroReport*. – 2004. – Vol. 15. – № 16. – P. 2471–2475.

107. **Nieminen, J. O.** Consciousness and cortical responsiveness: A within-state study during non-rapid eye movement sleep / J. O. Nieminen, O. Gosseries, M. Massimini, E. Saad [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – № 1. – P. 1–10.

108. **Nobili, L.** Local aspects of sleep: Observations from intracerebral recordings in humans / L. Nobili, L. De Gennaro, P. Proserpio, F. Moroni // *Progress in Brain Research*. – 2012. – Vol. 199. – P. 219–232.

109. **Northoff, G.** What Is Consciousness? A Tridimensional View and Neural Predispositions of Consciousness (NPC) / G. Northoff // *Neuropsychoanalysis*. – 2013.

– Vol. 15. – № 1. – P. 59–62.

110. **Nourski, K. V.** Auditory predictive coding across awareness states under anesthesia: An intracranial electrophysiology study / K. V. Nourski, M. Steinschneider, A. E. Rhone, H. Kawasaki [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2018. – Vol. 38. – № 39. – P. 8441–8452.

111. **Nunez, P.L.** Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: Theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks / P. L. Nunez., B. M. Wingeier, R. B. Silberstein // *Human Brain Mapping*. – 2001. – Vol. 13. – № 3. – P. 125–164.

112. **Ogilvie, R. D.** Falling asleep and waking up: a comparison of EEG spectra / R. D. Ogilvie, I. A. Simons // in *Sleep, arousal, and performance* / edited by R. J. Broughton, R. D. Ogilvie. – Boston : Birkhäuser, 1992. – 73–87 p. – ISBN-10: 0817635181

113. **Oizumi, M.** From the Phenomenology to the Mechanisms of Consciousness: Integrated Information Theory 3.0 / M. Oizumi, L. Albantakis, G. Tononi // *PLoS Computational Biology*. – 2014. – Vol. 10. – № 5. – P. e1003588.

114. **Oostenveld, R.** FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data / R. Oostenveld, P. Fries, E. Maris, J. M. Schoffelen // *Computational Intelligence and Neuroscience*. – 2011. – Vol. 2011.

115. **Owen, A. M.** Detecting Awareness in the Vegetative State / A. M. Owen, M. R. Coleman, M. Boly, M. H. Davis [et al.] // *Science*. – 2006. – Vol. 313. – № 5792. – P. 1402–1402.

116. **Parvizi, J.** Consciousness and the brainstem / J. Parvizi, A. Damasio // *Cognition*. – 2001. – Vol. 79. – № 1-2. – P. 135–160.

117. **Parvizi, J.** Neuroanatomical correlates of brainstem coma / J. Parvizi, A. R. Damasio // *Brain*. – 2003. – Vol. 126. – № 7. – P. 1524–1536.

118. **Perez, P.** Auditory Event-Related “Global Effect” Predicts Recovery of Overt Consciousness / P. Perez, M. Valente, B. Hermann, J. Sitt [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 588233.

119. **Peter-Derex, L.** Heterogeneity of arousals in human sleep: A stereo-electroencephalographic study / L. Peter-Derex, M. Magnin, H. Bastuji // *NeuroImage*. – 2015. – Vol. 123. – P. 229–244.
120. **Picton, T. W.** The P300 wave of the human event-related potential / T. W. Picton // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 1992. – Vol. 9. – № 4. – P. 456–479.
121. **Pigarev, I. N.** Evidence for asynchronous development of sleep in cortical areas / I. N. Pigarev, H. C. Nothdurft, S. Kastner // *NeuroReport*. – 1997. – Vol. 8. – № 11. – P. 2557–2560.
122. **Polich, J.** Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b / J. Polich // *Clinical Neurophysiology*. – 2007. – Vol. 118. – № 10. – P. 2128–2148.
123. **Portas, C. M.** Auditory processing across the sleep-wake cycle: Simultaneous EEG and fMRI monitoring in humans / C. M. Portas, K. Krakow, P. Allen, O. Josephs // *Neuron*. – 2000. – Vol. 28. – № 3. – P. 991–999.
124. **Posner, M. I.** Sequencing mental operations / M. I. Posner // in *Images of Mind* / edited by M. I. Posner, M. E. Raichle. – New York : Scientific American Library, 1994. – 256 p. – ISBN-10 0716760193.
125. **Poudel, G. R.** Distinct neural correlates of time-on-task and transient errors during a visuomotor tracking task after sleep restriction / G. R. Poudel, C. R. H Innes., R. D. Jones // *NeuroImage*. – 2013. – Vol. 77. – P. 105–113.
126. **Rees, G.** Neural correlates of consciousness in humans / G. Rees, G. Kreiman, C. Koch // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2002. – Vol. 3. – № 4. – P. 261–270.
127. **Reingold, E. M.** Using direct and indirect measures to study perception without awareness / E. M. Reingold, P. M. Merikle // *Perception & Psychophysics*. – 1988. – Vol. 44. – № 6. – P. 563–575.
128. **Ricci, G.** The relationship between oscillations in brain regions and functional connectivity: A critical analysis with the aid of neural mass models / G. Ricci, E. Magosso, M. Ursino // *Brain Sciences*. – 2021. – Vol. 11. – № 4. – P. 487.
129. **Riemann, D.** REM sleep instability--a new pathway for insomnia? / D. Riemann, K. Spiegelhalter, C. Nissen, V. Hirscher [et al.] // *Pharmacopsychiatry*. –

2012. – Vol. 45. – № 5. – P. 167–76.

130. **Rosanova, M.** Sleep-like cortical OFF-periods disrupt causality and complexity in the brain of unresponsive wakefulness syndrome patients / M. Rosanova, M. Fecchio, S. Casarotto, S. Sarasso [et al.] // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9. – № 1. – P. 1–10.

131. **Roth, T.** Characteristics and determinants of normal sleep / T. Roth // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65 (Suppl 16). – P. 8–11.

132. **Sadaghiani, S.** Alpha-Band Phase Synchrony Is Related to Activity in the Fronto-Parietal Adaptive Control Network / S. Sadaghiani, R. Scheeringa, K. Lehongre, B. Morillon [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2012. – Vol. 32. – № 41. – P. 14305–14310.

133. **Sanders, R. D.** Unconsciousness, not equal to unresponsiveness / R. D. Sanders, G. Tononi, S. Laureys, J. Sleight // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 116. – № 4. – P. 946–959.

134. **Santhi, N.** Morning Sleep Inertia in Alertness and Performance: Effect of Cognitive Domain and White Light Conditions / N. Santhi, J. A. Groeger, S. N. Archer, M. Gimenez // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 11. – P. e79688.

135. **Scammell, T. E.** Overview of Sleep / T. E. Scammell // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76. – № 5. – P. 26409.

136. **Scammell, T. E.** Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep / T. E. Scammell, E. Arrigoni, J. O. Lipton // *Neuron*. – 2017. – Vol. 93. – № 4. – P. 747–765.

137. **Schiff, N. D.** Large-scale brain dynamics in disorders of consciousness / N. D. Schiff, T. Nauevel, J. D. Victor // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2014. – Vol. 25. – P. 7–14.

138. **Semyachkina-Glushkovskaya, O.** A novel method to stimulate lymphatic clearance of beta-amyloid from mouse brain using noninvasive music-induced opening of the blood–brain barrier with eeg markers / O. Semyachkina-Glushkovskaya, A. Khorovodov, I. Fedosov, A. Pavlov [et al.] // *Applied Sciences*. – 2021. – Vol. 11. – № 21. – P. 10287.

139. **Sergent, C.** Timing of the brain events underlying access to consciousness

during the attentional blink / C. Sergent, S. Baillet, S. Dehaene // *Nature Neuroscience*. – 2005. – Vol. 8. – № 10. – P. 1391–1400.

140. **Shirazibeheshti, A.** Placing meta-stable states of consciousness within the predictive coding hierarchy: The deceleration of the accelerated prediction error / A. Shirazibeheshti, J. Cooke, S. Chennu, R. Adapa [et al.] // *Consciousness and Cognition*. – 2018. – Vol. 63. – P. 123–142.

141. **Siclari, F.** The neural correlates of dreaming / F. Siclari, B. Baird, L. Perogamvros, G. Bernardi [et al.] // *Nature Neuroscience*. – 2017. – Vol. 20. – № 6. – P. 872–878.

142. **Siclari, F.** Dreaming in NREM Sleep: A High-Density EEG Study of Slow Waves and Spindles / F. Siclari, G. Bernardi, J. Cataldi, G. Tononi // *The Journal of Neuroscience*. – 2018. – Vol. 38. – № 43. – P. 9175–9185.

143. **Simor, P.** The microstructure of REM sleep: Why phasic and tonic? / P. Simor, G. van der Wijk, L. Nobili, P. Peigneux // *Sleep Medicine Reviews*. – 2020. – Vol. 52. – P. 101305.

144. **Solovey, G.** Loss of consciousness is associated with stabilization of cortical activity / G. Solovey, L. M. Alonso, T. Yanagawa, N. Fujii [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2015. – Vol. 35. – № 30. – P. 10866–10877.

145. **Squires, K. C.** The Effect of Stimulus Sequence on the Waveform of the Cortical Event-Related Potential / K. C. Squires, C. Wickens, N. K. Squires, E. Donchin // *Science*. – 1976. – Vol. 193. – № 4258. – P. 1142–1146.

146. **Steriade, M.** Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation / M. Steriade // *Neuroscience*. – 2000. – Vol. 101. – № 2. – P. 243–276.

147. **Steriade, M.** Thalamocortical Oscillations in the Sleeping and Aroused Brain / M. Steriade, D. A. McCormick, T. J. Sejnowski // *Science*. – 1993. – Vol. 262. – № 5134. – P. 679–685.

148. **Steriade, M.** Natural waking and sleep states: A view from inside neocortical neurons / M. Steriade, I. Timofeev, F. Grenier // *Journal of Neurophysiology*. – 2001. – Vol. 85. – № 5. – P. 1969–1985.

149. **Strauss, M.** Disruption of hierarchical predictive coding during sleep / M.

Strauss, J. D. Sitt, J. R. King, M. Elbaz [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2015. – Vol. 112. – № 11. – P. E1353–E1362.

150. **Supp, G. G.** Cortical Hypersynchrony Predicts Breakdown of Sensory Processing during Loss of Consciousness // *Current Biology*. 2011. T. 21. № 23. C. 1988–1993.

151. **Sur, S.** Event-related potential: An overview / S. Sur, V. Sinha // *Industrial Psychiatry Journal*. – 2009. – Vol. 18. – № 1. – P. 70.

152. **Tagliazucchi, E.** Decoding Wakefulness Levels from Typical fMRI Resting-State Data Reveals Reliable Drifts between Wakefulness and Sleep / E. Tagliazucchi, H. Laufs // *Neuron*. – 2014. – Vol. 82. – № 3. – P. 695–708.

153. **Takahashi, M.** Sleep inertia and autonomic effects on post-nap P300 event-related potential / M. Takahashi, H. Arito // *Industrial Health*. – 1998. – Vol. 36. – P. 347–353.

154. **Tasali, E.** Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans / E. Tasali, R. Leproult, D. A. Ehrmann, E. Van Cauter // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 105. – № 3. – P. 1044–1049.

155. **Tassi, P.** Sleep inertia / P. Tassi, A. Muzet // *Sleep Medicine Reviews*. – 2000. – Vol. 4. – № 4. – P. 341–353.

156. **Tatsuno, M.** Analysis and Modeling of Coordinated Multi-neuronal Activity / M. Tatsuno. – Springer, 2014. – 364 p. – ISBN-10 1493919687.

157. **Tononi, G.** Integrated information theory of consciousness: an updated account / G. Tononi // *Archives italiennes de biologie*. – 2012. – Vol. 150. – № 4. – P. 239–329.

158. **Tononi, G.** Integrated information theory: From consciousness to its physical substrate / G. Tononi, M. Boly, M. Massimini, C. Koch // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2016. – Vol. 17. – № 7. – P. 450–461.

159. **Trotti, L. M.** Waking up is the hardest thing I do all day: Sleep inertia and sleep drunkenness / L. M. Trotti // *Sleep Medicine Reviews*. – 2017. – Vol. 35. – P. 76–84.

160. **Tzovara, A.** Neural detection of complex sound sequences in the absence

of consciousness / A. Tzovara, A. Simonin, M. Oddo, A. O. Rossetti, M. De Lucia // *Brain*. – 2015. – Vol. 138. – № 5. – P. 1160–1166.

161. **Uhrig, L.** Cerebral responses to local and global auditory novelty under general anesthesia / L. Uhrig, D. Janssen, S. Dehaene, B. Jarraya // *NeuroImage*. – 2016. – Vol. 141. – P. 326–340.

162. **Uitermarkt, B. D.** Rapid eye movement sleep patterns of brain activation and deactivation occur within unique functional networks / B. D. Uitermarkt, J. Bruss, K. Hwang, A. D. Boes // *Human Brain Mapping*. – 2020. – Vol. 41. – № 14. – P. 3984–3992.

163. **Vallat, R.** Hard to wake up? The cerebral correlates of sleep inertia assessed using combined behavioral, EEG and fMRI measures / R. Vallat, D. Meunier, A. Nicolas, P. Ruby // *NeuroImage*. – 2019. – Vol. 184. – P. 266–278.

164. **Vijayan, S.** Thalamocortical Mechanisms for the Anteriorization of Alpha Rhythms during Propofol-Induced Unconsciousness / S. Vijayan, S. Ching, P. L. Purdon, E. N. Brown, N. J. Kopell // *Journal of Neuroscience*. – 2013. – Vol. 33. – № 27. – P. 11070–11075.

165. **Wacongne, C.** A Neuronal Model of Predictive Coding Accounting for the Mismatch Negativity / C. Wacongne, J.-P. Changeux, S. Dehaene // *Journal of Neuroscience*. – 2012. – Vol. 32. – № 11. – P. 3665–3678.

166. **Westmoreland, B. F.** Alpha-Coma / B. F. Westmoreland // *Archives of Neurology*. – 1975. – Vol. 32. – № 11. – P. 713.

167. **Wilke, M.** Neural activity in the visual thalamus reflects perceptual suppression / M. Wilke, K. M. Mueller, D. A. Leopold // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – Vol. 106. – № 23. – P. 9465–9470.

168. **Zeman, A.** Consciousness / A. Zeman // *Brain*. – 2001. – Vol. 124. – № 7. – P. 1263–1289.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Испытуемый 1

В пилотном исследовании один испытуемый принял участие в 15 экспериментальных сессиях (десять сессий с пробуждениями из третьей стадии - 29 пробуждений - и пять сессий с пробуждениями из парадоксального сна - 20 пробуждений).

Последовательность с локальным нарушением регулярности следования стимулов

ВП в ответ на локальное нарушение регулярности анализировали путем сравнения ответов на ЛД (local девианты) и ЛС (local стандарты), или local эффект (ЛД-ЛС). В контроле в бодрствовании до сна был обнаружен статистически значимый local эффект для лобно-центральной НР (72-128 мс, $p = 0.002$), за которой следовал Р3а/Р3б комплекс (152-496 мс, $p = 0.002$) (Рисунок П1А). В контроле в бодрствовании после сна был получен аналогичный результат: НР (680-132 мс, $p=0.002$), за которой следовал Р3а/Р3б комплекс (152-532 мс, $p=0.002$) (данные не представлены).

При пробуждении из третьей стадии субкомпонент Р3а был зарегистрирован только на Этапе 2б (212-276 мс, $p=0.002$), а также Р3а/Р3б комплекс на Этапе 3 (168-280 мс, $p=0.002$ и 388-500 мс, $p=0.018$) (Рисунок П1Б-Д), тогда как при пробуждении из парадоксального сна субкомпонент Р3а был зарегистрирован на всех этапах, кроме Этапа 1 (164-208 мс, $p=0.002$, 200-208 мс, $p=0.002$ и 148-296 мс, $p=0.002$, соответственно). На Этапе 3 также были выявлены НР и Р3б (92-128 мс, $p=0.002$ и 404-476 мс, $p=0.012$, соответственно) (Рисунок П1Е-И).

Последовательность с глобальным нарушением регулярности следования стимулов

ВП в ответ на глобальное нарушение регулярности анализировали путем сравнения ответов на ГД (global девианты) и ГС (global стандарты), или global эффект (ГД-ГС). В бодрствовании после сна global эффект был выявлен для компонента N200 (136–260 мс, $p = 0.02$), за которым следовал компонент Р300 (256–664 мс, $p = 0.002$) (Рисунок П1К). В бодрствовании после сна был обнаружен аналогичный результат для global эффекта: N200 (140-232 мс, $p=0.006$), за которым следовал компонент Р300 (252-640 мс, $p=0.002$) (данные не представлены).

При пробуждении из третьей стадии компонент Р300 был зарегистрирован только на Этапе 3 (268-696 мс, $p=0.002$) (Рисунок П1Л-Н), а при пробуждении из парадоксального сна компонент N200 был зарегистрирован на Этапах 1 и 3 (172-232 мс, $p=0.012$ и 140-228 мс, $p=0.01$, соответственно), тогда как компонент Р300 был обнаружен только на Этапе 3 (248-608 мс, $p=0.002$) (Рисунок П1О-С).

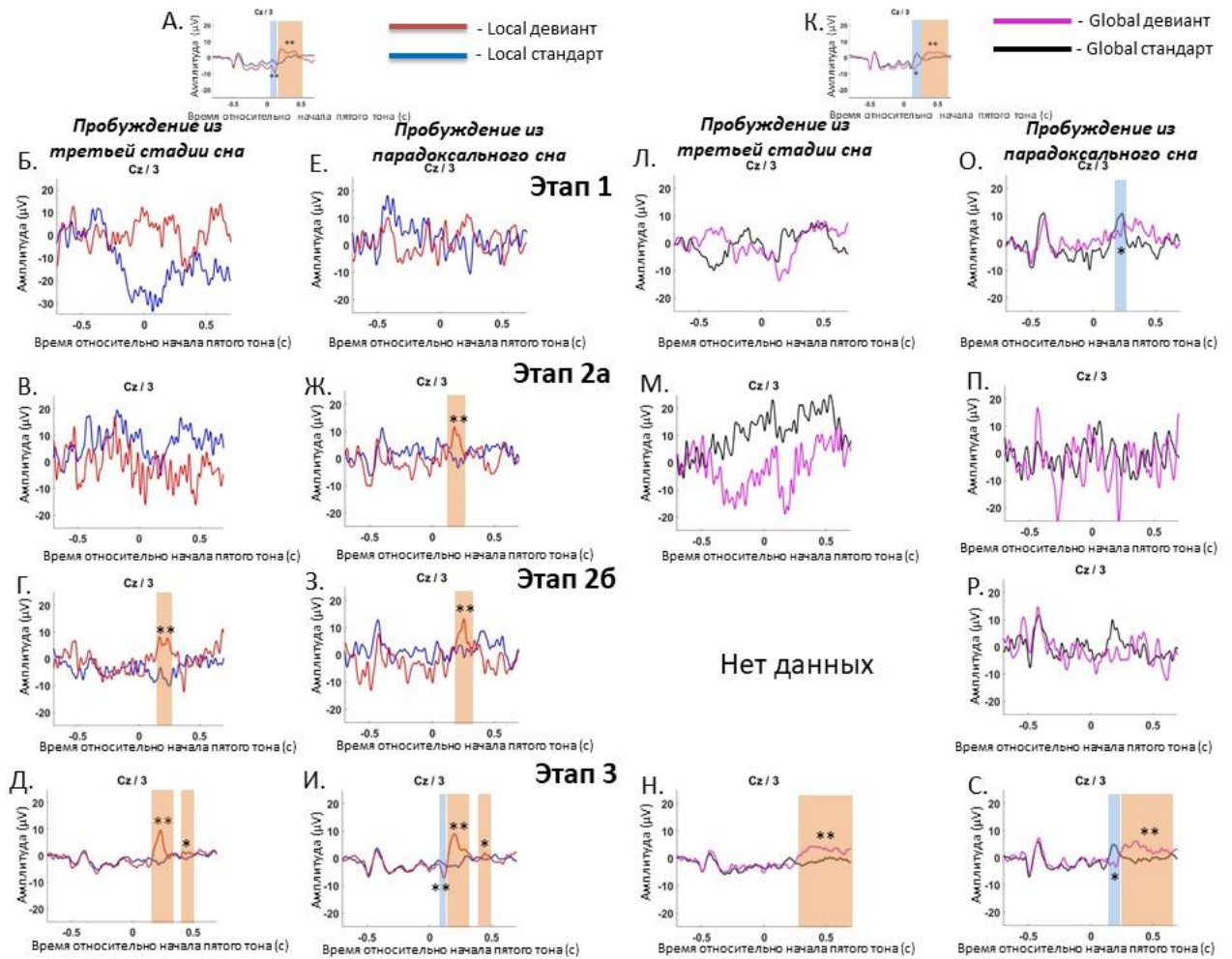


Рисунок 3. Вызванные потенциалы (ВП) в ответ на локальное или глобальное нарушение регулярности в сессии с пробуждением из третьей стадии сна и из парадоксального сна. Этап 1 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладают дельта- или тета-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2а – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2б – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ замедлен; Этап 3 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ своевременен; с – секунда; красная линия – усредненные ВП local девиантов; синяя линия – усредненные ВП local стандартов; пурпурная линия – усредненные ВП global девиантов; черная линия – усредненные ВП global стандартов. (А) ВП в контроле в бодрствовании до сна в ответ на локальное нарушение. (Б-Д) ВП в сессии с пробуждением из третьей стадии сна в ответ на локальное нарушение. (Е-И) ВП в сессии с пробуждением из парадоксального сна в ответ на локальное нарушение. (К) ВП в контроле в бодрствовании до сна в ответ на глобальное нарушение. (Л-Н) ВП в сессии с пробуждением из третьей стадии сна в ответ на глобальное нарушение. (О-С) ВП в сессии с пробуждением из парадоксального сна в ответ на глобальное нарушение. 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. * $p < 0.025$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Испытуемый 2

Второй испытуемый принял участие в 10 экспериментальных сессиях (пять сессий с пробуждениями из третьей стадии – 16 пробуждений - и пять сессий с пробуждениями из парадоксального сна - 18 пробуждений).

Последовательность с локальным нарушением регулярности следования стимулов

ВП в ответ на локальное нарушение регулярности анализировали путем сравнения ответов на ЛД (local девиантов) и ЛС (local стандартов), или local эффект (ЛД-ЛС). В контроле в бодрствовании до сна был обнаружен статистически значимый local эффект для P3a/P3b комплекса (176–308 мс, $p = 0.002$) (Рисунок П2А). В контроле в бодрствовании после сна был получен аналогичный результат: P3a/P3b комплекс (204–312 мс, $p=0.01$) (данные не представлены).

При пробуждении от из третьей стадии субкомпонент P3a был зарегистрирован только на Этапе 2б (232–272 мс, $p=0.014$) и субкомпонент P3b на Этапе 3 (580–696 мс, $p=0.002$) (Рисунок П2Б-Д), тогда как при пробуждении из парадоксального сна P3a был зарегистрирован на Этапах 1 и 3 (232–236 мс, $p=0.002$ и 172–284 мс, $p=0.014$, соответственно) (Рисунок П2Е-И).

Последовательность с глобальным нарушением регулярности следования стимулов

ВП в ответ на глобальное нарушение регулярности анализировали путем сравнения ответов на ГД (global девиантов) и ГС (global стандартов), или global эффект (ГД-ГС). В бодрствовании после сна global эффект был выявлен для компонента N200 (112–296 мс, $p = 0.002$), за которым следовал компонент P300 (524–613 мс, $p = 0.012$) (Рисунок П2К). В бодрствовании после сна был обнаружен аналогичный результат для global эффекта: компонент N200 (148–316 мс, $p=0.002$), за которым следовал компонент P300 (608–688 мс, $p=0.012$) (данные не представлены).

При пробуждении из третьей стадии значимые эффекты не были зарегистрированы (Рисунок П2Л-О), а при пробуждении из парадоксального сна компонент N200 был зарегистрирован на Этапах 2б и 3 (76–260 мс, $p=0.01$ и 152–252 мс, $p=0.002$, соответственно), тогда как компонент P300 был обнаружен только на Этапе 3 (624–684 мс, $p=0.002$) (Рисунок П1П-Т).

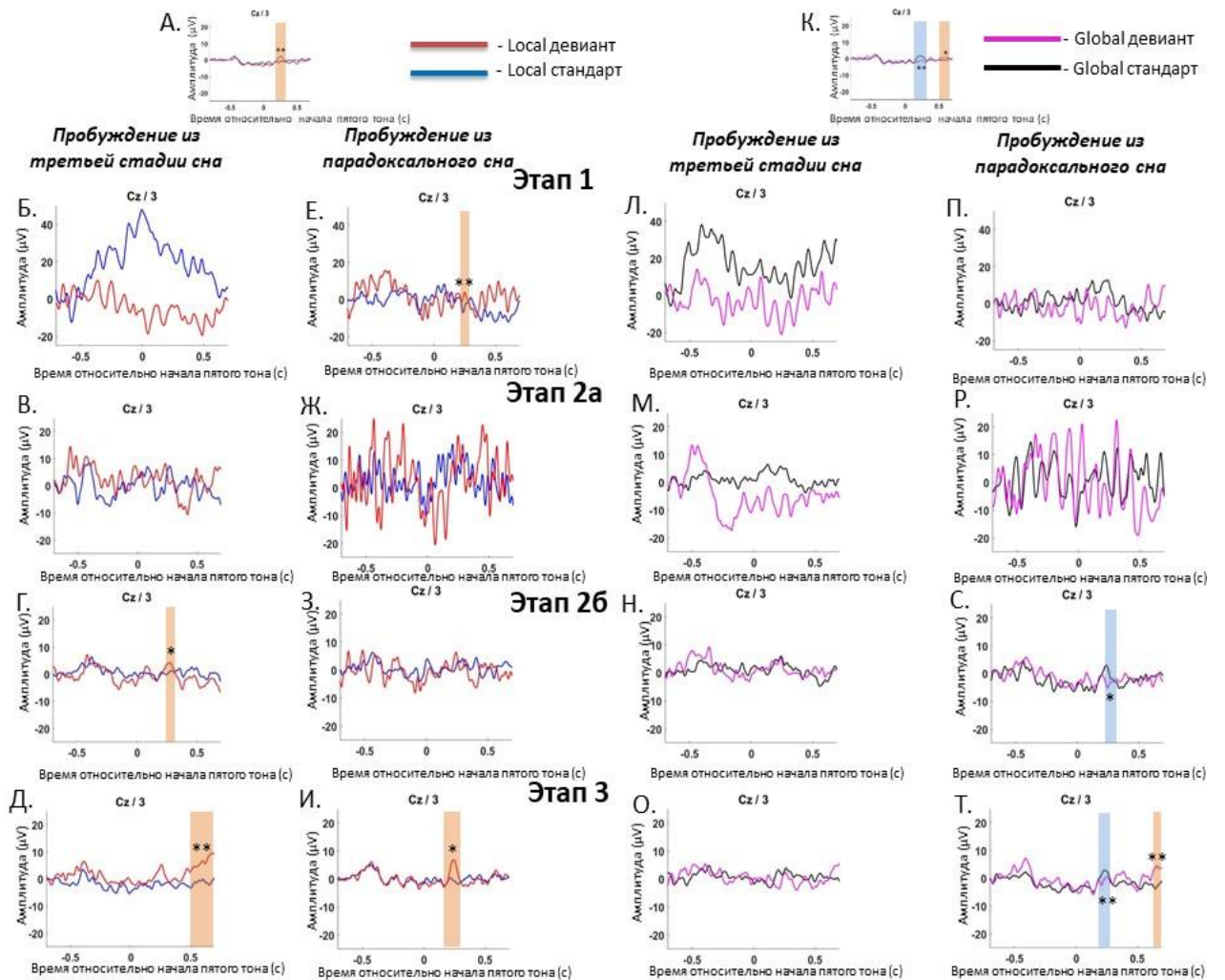


Рисунок 11. Вызванные потенциалы (ВП) в ответ на локальное или глобальное нарушение регулярности в сессии с пробуждением из третьей стадии сна и из парадоксального сна. Этап 1 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладают дельта- или тета-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2а – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2б – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ замедлен; Этап 3 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ своевременен; с – секунда; красная линия – усредненные ВП local девиантов; синяя линия – усредненные ВП local стандартов; пурпурная линия – усредненные ВП global девиантов; черная линия – усредненные ВП global стандартов. (А) ВП в контроле в бодрствовании до сна в ответ на локальное нарушение. (Б-Д) ВП в сессии с пробуждением из третьей стадии сна в ответ на локальное нарушение. (Е-И) ВП в сессии с пробуждением из парадоксального сна в ответ на локальное нарушение. (К) ВП в контроле в бодрствовании до сна в ответ на глобальное нарушение. (Л-О) ВП в сессии с пробуждением из третьей стадии сна в ответ на глобальное нарушение. (П-Т) ВП в сессии с пробуждением из парадоксального сна в ответ на глобальное нарушение. 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. * $p < 0.025$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Предварительные опросники
Скрининговый опросник

ФИО _____

Дата _____

Пожалуйста, подчеркните ваш ответ ДА или НЕТ о наличии следующих заболеваний:

1. Неврологические или психиатрические расстройства	ДА	НЕТ
2. Пережитые травмы головного мозга	ДА	НЕТ
3. Нарушения слуха	ДА	НЕТ
4. Нарушения зрения	ДА	НЕТ
5. Клаустрофобия (боязнь замкнутых пространств)	ДА	НЕТ
6. Посттравматический стрессовый синдром	ДА	НЕТ
7. Расстройства сна	ДА	НЕТ
8. Нарушение суточных ритмов из-за смены часового пояса	ДА	НЕТ
9. Нарушение суточных ритмов из-за сменного (скользящего) графика работы	ДА	НЕТ

ПИТТСБУРГСКИЙ ОПРОСНИК НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДЕКСА КАЧЕСТВА СНА (PSQI)

Имя _____

Фамилия _____

Дата _____

Дата рождения _____

Инструкции:

Следующие вопросы касаются Вашего сна в течение прошедшего МЕСЯЦА. Ваши ответы должны отражать наиболее подходящую ситуацию для большинства дней и ночей за прошедший месяц. Пожалуйста, ответьте на все вопросы.

1. В какое время Вы обычно ложились спать в течение последнего месяца?

ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ОТХОДА КО СНУ _____

2. Сколько времени (минут) Вам обычно требовалось, чтобы заснуть (в течение последнего месяца)?

КОЛИЧЕСТВО МИНУТ _____

3. В какое время Вы обычно просыпались в течение последнего месяца?

ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ПОДЪЕМА _____

4. Сколько часов в среднем Вы спали за ночь в течение последнего месяца?

(количество часов может отличаться от количества времени, проведенного в постели).

КОЛИЧЕСТВО ЧАСОВ СНА ЗА НОЧЬ _____

Для каждого из оставшихся вопросов выберите один наиболее подходящий ответ. Пожалуйста, ответьте на *все* вопросы.

5. В течение прошедшего месяца как часто у Вас были проблемы со сном, потому что Вы...(а) не могли уснуть в течение 30 минут

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(б) просыпались в середине ночи или под утро

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(в) были вынуждены вставать, чтобы воспользоваться ванной комнатой

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(г) не могли свободно дышать

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(д) кашляли или громко храпели

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(е) чувствовали, что холодно

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(ж) чувствовали, что жарко

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(з) видели плохие сны

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(и) испытывали боль

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(к) Другая(ие) причина(ы), пожалуйста, напишите _____

Как часто за прошедший месяц у Вас были проблемы со сном из-за этой причины?

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

6. Как бы Вы охарактеризовали качество Вашего сна за последний месяц?

Очень хорошее	<input type="checkbox"/>
Достаточно хорошее	<input type="checkbox"/>
Скорее плохое	<input type="checkbox"/>
Очень плохое	<input type="checkbox"/>

7. За прошедший месяц как часто Вы принимали лекарства, которые помогают уснуть?

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

8. Как часто за прошедший месяц Вам было сложно оставаться бодрствующим во время вождения автомобиля, после приема пищи или в процессе социальной деятельности?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в неделю

9. За прошедший месяц насколько сложно было Вам сохранять достаточный настрой на то, чтобы сделать все дела?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Совсем не сложно	Лишь чуть-чуть сложно	Несколько сложно	Очень сложно

10. Есть ли у Вас партнер, с которым делите постель, или сосед по комнате?

Нет, проживаю один(на) в комнате	<input type="checkbox"/>
Партнер /сосед живут в другой комнате	<input type="checkbox"/>
Партнер /сосед в той же комнате, в другой постели	<input type="checkbox"/>
Делим одну постель (с партнером)	<input type="checkbox"/>

11. Если у Вас есть половой партнер или сосед по комнате, спросите его/ее, как часто за прошедший месяц у Вас были...**(а) Громкий храп.**

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(б) Длительные задержки дыхания во время сна.

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(в) Подергивания ногами во время сна.

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(г) Эпизоды дезориентации или замешательства в период сна.

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(д) Другие проявления беспокойства во время Вашего сна: пожалуйста, опишите

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

Шкала сонливости Эпворта

ФИО _____

Дата _____

Пожалуйста, выберите один из вариантов ответа в каждом из 8 пунктов, где 0 – это совсем нет, а 3 – это абсолютное да. Если вы не попадали в какую-нибудь из предложенных ситуаций, то подумайте, как бы Вы себя чувствовали, если бы оказались в этой ситуации.

1. Вы испытываете сонливость при чтении.

- 0
- 1
- 2
- 3

2. Вы испытываете сонливость при просмотре телевизионных программ.

- 0
- 1
- 2
- 3

3. Вы испытываете сонливость в условиях, не требующих активности (на совещании, в театре и т.п.).

- 0
- 1
- 2
- 3

4. Вы испытываете сонливость, находясь в транспорте в качестве пассажира, при езде менее 1 часа.

- 0
- 1
- 2
- 3

5. Вы испытываете сонливость во второй половине дня во время отдыха (при наличии такой возможности).

- 0
- 1
- 2
- 3

6. Вы испытываете сонливость в транспорте при разговоре с кем-нибудь.

- 0
- 1
- 2
- 3

7. Вы испытываете сонливость после приема пищи (без алкоголя).

- 0
- 1
- 2
- 3

8. Вы испытываете сонливость за рулем автомобиля в условиях автомобильной пробки.

- 0
- 1
- 2
- 3

Тест Аннет

ФИО _____

Дата _____

Пожалуйста, обозначьте знаком + ту колонку, при помощи какой руки Вы в большинстве случаев предпочитаете выполнять действие. Если же Вы выполняете это действие только одной рукой, и мысль не возникает использовать другую, то поставьте ++, пожалуйста. Если же Вам всё равно, какой рукой выполнять предложенное действие, то поставьте + в каждой колонке.

Пожалуйста, ответьте на все вопросы.

		Левая	Правая
1	Какой рукой Вы пишете?		
2	Какой рукой Вы рисуете?		
3	Какой рукой Вы кидаете?		
4	Какой рукой Вы держите ножницы?		
5	Какой рукой Вы держите зубную щётку?		
6	Какой рукой Вы держите нож (без вилки)?		
7	Какой рукой Вы держите ложку?		
8	Какая рука находится выше на рукоятке веника/щётки, когда вы подметаете?		
9	В какой руке спичка, когда зажигаете от коробка		
10	Открывая банку, какой рукой Вы откручиваете крышку (например, банка с соком)?		
i	Какой ногой вы предпочитаете отбивать?		
ii	Какой глаз открыт, когда нужно использовать только один глаз?		

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Письмо-приглашение

Письмо-приглашение с описанием исследования

Уважаемый _____,

Коллектив научно-исследовательского проекта Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН проводит исследование восстановления сознания при пробуждении от ортодоксального и парадоксального сна.

Мы приглашаем Вас принять участие в двух наших исследованиях с регистрацией ночного сна. Эксперимент проводится с 21:00 до 10:00 следующего дня и занимает около 13 часов. Всего таких экспериментов будет от 4-х до 6-и. Интервал между экспериментами - 1 или 2 недели.

В процессе проведения каждого эксперимента будут записываться Ваши электроэнцефалограмма, электроокулограмма и электрокардиограмма. Несколько раз во время сна вас будет будить громкий звук, после чего нужно будет в течение 3 минут прослушивать звуковые последовательности, и нажимать на кнопку в ответ на определенные звуки, потом можно будет снова засыпать. Будет осуществляться регистрация вызванных потенциалов на звуковые стимулы. Утром и вечером Вам также будут предлагаться тест на внимание, опросники об уровне сонливости и качестве сна.

В лаборатории мы будем кормить Вас ужином и завтраком.

Более подробная информация об исследовании содержится в форме информированного согласия, которую Вам предложат подписать перед началом исследования. Ваше участие в исследовании будет оплачиваться в размере 1000 рублей.

Если Вы рассматриваете возможность принять участие в нашем исследовании, ознакомьтесь, пожалуйста, со следующими инструкциями для участников исследования:

1. Важно перед каждым исследованием в течение не менее 3-х дней придерживаться сбалансированного режима сна и бодрствования, оптимальным режимом является: ночной сон с 23.00 до 07.00 (с 00.00 до 08.00 или с 01.00 до 09.00), без дневного сна.
2. В течение недели перед экспериментом нужно носить актиграф и вести дневник сна и бодрствования - отмечать время отхода ко сну, время подъема, общую длительность сна и количество пробуждений за ночь.
3. Накануне исследования не пить алкогольные напитки. За шесть часов до эксперимента не есть шоколад, не пить кофе, кофеин-содержащие напитки, крепкий чай.
4. Прийти в лабораторию в одежде, в которой удобно будет спать, или принести с собой сменную одежду.

Если у Вас не получается придерживаться вышеуказанных инструкций и/или Вы не можете прийти на исследование в условленное время, пожалуйста, сообщите нам об этом заранее.

С уважением,
Координаторы исследования

Дневник сна

ФИО _____

Дата _____

Каждый день, вставая с утра, отвечайте на все шесть вопросов дневника сна. Для нас важно, чтобы Вы заполняли дневник сна каждое утро. Например, встав утром в среду (26.01), заполните строку под названием «25-26.01.22», а в четверг (27.01) утром заполните строку под названием «26-27.01.22».

Возможно, Вам трудно будет оценить, сколько времени Вы засыпали или сколько времени не спали ночью. Пожалуйста, оцените настолько точно, насколько сможете. Если в какую-то ночь произошло что-то необычное (например, болезнь), отметьте это в дневнике.

В самом дневнике есть пример того, как его заполнять.

Ночь	Время отхода ко сну (выключили свет и легли в кровать)	Время засыпания	Число пробуждений и их продолжительность	Утреннее пробуждение	Время подъема	Дневной сон
<i>Например, 25-26.01.22</i>	<i>22:50</i>	<i>23:00</i>	<i>1, 5 минут</i>	<i>07:05</i>	<i>07:10</i>	<i>- / 40 минут в 12:30</i>
25-26.01.22						
26-27.01.22						
27-28.01.22						
28-29.01.22						
29-30.01.22						
30-31.01.22						
31.02- 01.02.22						

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Информированное согласие

Информированное согласие

Вам предлагается принять добровольное участие в исследовании Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (ИВНД и НФ РАН)

Тема исследования: «Восстановление сознания при пробуждении от ортодоксального и парадоксального сна»

Координатор исследования: старший научный сотрудник Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН Украинцева Юлия Валерьевна Ukrainitseva@yandex.ru

Цель исследования: Исследование направлено на изучение процесса восстановления сознания из разных стадий и фаз сна при помощи изучения поведенческого ответа и когнитивных вызванных потенциалов в ответ на сложноорганизованные звуки.

Что вы будете делать во время исследования: Сотрудник лаборатории, проводящий исследование, Кристина Левкович (krystsina.liaukovich@gmail.com), подробно расскажет Вам о порядке проведения исследования. После того, как Вы ознакомитесь с данной информацией, у Вас будет возможность задать сотруднику возникшие вопросы и получить дополнительные разъяснения.

В настоящем исследовании мы планируем на протяжении всего ночного сна регистрировать Вашу электроэнцефалограмму (ЭЭГ) и регистрировать вызванные потенциалы (ВП) на внешние стимулы при помощи энцефалографа Энцефалан–ЭЭГР-19/26 (Россия, Европейский сертификат CE 538571 Британского института стандартов (BSI)). ЭЭГ регистрируют при помощи специальных датчиков, которые крепятся на голову с помощью эластичной шапочки, которая легко одевается и не причиняет дискомфорта во время сна. Между поверхностью датчиков и кожей вводится специальный электродный гель («Унигель» фирмы «Гельтек», Россия) для уменьшения электрического сопротивления и облегчения регистрации электрической активности мозга человека. Электродный гель, используемый при регистрации ЭЭГ у человека, дерматологически проверен и сертифицирован. Одновременно с записью ЭЭГ с помощью аналогичных датчиков у Вас будут записывать показатели работы сердца (ЭКГ), мышечного напряжения (ЭМГ) и электроокулограммы (ЭОГ). Вся процедура регистрации ЭЭГ и других вышеперечисленных показателей абсолютно безвредная, не имеет противопоказаний и применяется в практике медицинской диагностики и исследований на протяжении последних 50 лет.

Исследование проводится с вечера до утра следующего дня, занимает около 12-и часов и состоит из следующих этапов:

1. Вас попросят заполнить опросники о вашем режиме сна и бодрствования, уровне сонливости и качестве сна.
2. Вас попросят пройти компьютерный тест на устойчивость внимания.
3. Вас попросят пройти тест на компьютере для определения индивидуального порога слышимости, в течение которого Вам будут предъявляться через наушники звуки различной громкости.
4. Вам предложат ознакомиться со звуковыми последовательностями, которые будут Вам предъявляться и укажут звуковые паттерны, в ответ на которые нужно будет нажимать на кнопку.
5. Вам оденут шапочку с электродами для регистрации ЭЭГ и ЭОГ и прикрепят датчики для записи ЭКГ. Регистрация ЭЭГ, ЭОГ и ЭКГ будет осуществляться на протяжении всего ночного сна.
6. Вам предложат перейти в специально оборудованную для сна комнату.
7. Во время сна несколько раз Вас будет будить громкий звук, после чего нужно будет в течение 5 минут прослушивать звуковые последовательности, с которыми Вас

ознакомили накануне, и нажимать на кнопку в ответ на значимые звуковые паттерны. После этого опять можно будет засыпать. Таких пробуждений будет несколько.

8. Затем Вас попросят заполнить опросник о качестве сна и уровне сонливости.
9. После этого Вас снова попросят пройти тест на устойчивость внимания.

Риски и неудобства: Вся процедура проведения данного исследования является безопасной и не несет каких-либо рисков для Вашего здоровья и жизни.

Добровольное участие: Ваше участие в исследовании должно быть абсолютно добровольным. Вы можете отказаться от участия в исследовании в любое время по любым причинам. Ваше решение прекратить участие в исследовании или отказаться отвечать на какой-либо вопрос научного сотрудника не повлияет на Ваши отношения ни с научным сотрудником, ни с ИВНД и НФ РАН, ни с любой другой группой научных сотрудников, вовлеченных в данный исследовательский проект. В тот момент, когда Вы откажетесь продолжать ваше участие в исследовании, все собранные о Вас данные и их копии будут немедленно уничтожены на всех носителях информации.

Конфиденциальность: Вся предоставленная Вами информация по данному исследованию будет храниться в базе данных конфиденциально, под номером Вашего протокола, и Ваши имя, фамилия и персональные данные не будут указываться ни в одном из отчетов или публикаций. Ваши данные будут храниться в закрытом от общего доступа компьютере и только научные сотрудники, работающие над этим исследованием, будут иметь пароль для доступа к данной информации. Данные будут храниться в течение 2-х лет после завершения исследования, затем они будут уничтожены согласно правилам безопасности персональной информации, действующим в ИВНД и НФ РАН. Таким образом, конфиденциальность полученной от Вас информации будет обеспечиваться всеми возможными способами согласно закону о хранении персональной информации РФ.

Вопросы по поводу исследования? Если у Вас возникнут вопросы по поводу данного исследования, Вы можете свободно обращаться с ними к Левкович Кристине, либо к координатору исследовательского проекта Украинцевой Юлии Валерьевне по телефону +79032121209 либо по электронной почте Ukraintseva@yandex.ru.

Это исследование оценивалось и было одобрено Комиссией по этической оценке эмпирических исследовательских проектов ИВНД и НФ РАН. Если у Вас возникнут любые вопросы касательно Ваших прав как участника исследования, пожалуйста, обращайтесь с ними в Комиссию по этике при ФБГУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН по адресу admin@ihna.ru.

Юридические права и подписи:

Я _____ согласен участвовать в вышеуказанном исследовании, проводимым сотрудником _____.

Я понял(а) цели и процесс исследования и хочу в нем участвовать. Подписывая данную форму, я не отказываюсь ни от каких моих юридических прав. Моя подпись указывает на мое согласие принять участие в исследовании.

Пожалуйста, отметьте здесь, если Ваши данные, полученные в результате исследования, могут быть использованы для сравнения с результатами других исследовательских проектов.

_____ участник исследования
 _____ с.н.с. Украинцева Юлия Валерьевна

Дата _____

ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Протокол эксперимента

Протокол эксперимента

№ _____ ФИО _____ Дата рождения _____

Email _____

Рост _____ Вес _____ Курение _____

Травмы головы, расстройства сна, обмороки, судороги, головные боли _____

Какие препараты принимаете _____

Время	Ход исследования	Заметки
	Информированное согласие	
	Ужин	
	Тест на внимание Psychomotor vigilance task (PVT)	
	Тесты на сонливость и функциональное состояние: Visual analogue sleepiness scale (VASS), Stanford sleepiness scale (SSS)	
	Ознакомление со звуковыми последовательностями парадигмы local/global	
	Электроды	
	Регистрация ВП в парадигме local/global в бодрствовании local global	
	Выключение света. Начало ночного сна. Пробуждение 1 Пробуждение 2 Пробуждение 3 Пробуждение 4	
	Окончание ночного сна	
	Включение света. Регистрация ВП в парадигме local/global в бодрствовании local global	
	Опросник о качестве ночного сна	
	VASS, SSS	
	PVT	
	Завтрак	

Дата _____ Исследователи _____

Заметки: _____

ПРИЛОЖЕНИЕ 7. Опросники для оценки уровня сонливости
Визуальная аналоговая шкала сонливости (VASS)

№ _____

Дата _____

Оцените свой уровень сонливости и отметьте его на этой шкале

Бодрый**Сонливый**

Стэнфордская шкала сонливости (SSS)

№ _____

Дата _____

Оцените свой уровень сонливости по этой шкале и обведите соответствующую оценку в баллах

Уровень сонливости	Балл
Активный, энергичный, бодрый и бдительный, «сна ни в одном глазу»	1
Вполне работоспособный, но не полностью бдительный	2
Реагирует быстро, но не очень внимательный; расслабленность без чувства сонливости	3
Вялый, голова не очень ясная	4
Заторможенный, голова мутная, сонливость	5
Сонный, утомленный, борющийся со сном, желание прилечь	6
Засыпающий, более нет стремления сопротивляться сну; сноподобные видения	7
Спящий	X

ПРИЛОЖЕНИЕ 8. Опросник о качестве ночного сна

№ _____

Дата _____

Оцените, пожалуйста, качество Вашего сна в лаборатории и дома по шкале от 0 до 10, где 0 — очень плохо, а 10 — идеально.

1. Глубоко ли Вы сегодня спали в лаборатории?
2. Глубоко ли Вы спите обычно дома?
3. Как быстро Вы сегодня заснули после выключения света?
4. Как быстро Вы обычно засыпаете дома?
5. Оцените качество Вашего сна в лаборатории.
6. Какое качество сна обычно дома?

ПРИЛОЖЕНИЕ 9. Показатели латентности этапов для звуковых последовательностей, содержащих локальные и глобальные нарушения регулярностей в сессии с пробуждениями из третьей стадии сна для двух испытуемых

	Испытуемый 1			Испытуемый 2			Испытуемый (local vs. global)				
	Local	Global	P	Local	Global	P	d.f.	M.S.	F	P	η^2
Этап 2б, с	27.93±19.03 (N=10)	18.83±15. 56 (N=9)	0.22	21±19.19 (N=4)	15.93±11.1 5 (N=3)	1	2	217.99	0.73	0.49	0.06
Этап 3, с	38.62±19.17 (N=12)	51.8±27.0 5 (N=13)	0.355	18.5±2.12 (N=2)	18.25±3.89 (N=2)	0.699	2	542.29	1.06	0.36	0.08

Примечание: Данные представляют собой средние значения ± стандартное отклонение. Латентность (в секундах (с)) – время от пробуждающего звука до начала каждого из этапов; N – количество пробуждений; Этап 2б – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ замедлен; Этап 3 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ своевременен. P-значения для каждого из этапов были получены из U-критерия Манна-Уитни. d.f, M.S., F, P, η^2 для каждого из этапов были получены из иерархической схемы дисперсионного анализа (nested ANOVA) (фактор «Последовательность» (local vs. global) был добавлен в фактор «Испытуемый» (испытуемый 1 vs. испытуемый 2).

ПРИЛОЖЕНИЕ 10. Сравнение максимальной разницы амплитуд между звуками для последовательностей с локальным нарушением регулярности

Учитывая разное количество сессий и пробуждений у наших испытуемых, был проведен двухфакторный дисперсионный анализ с двумя факторами: «стимул» (девиант vs. стандарт) и «испытуемый» (восемь испытуемых) (MATLAB 2018b, The MathWorks, Inc., Натик, Массачусетс, США). Мы проанализировали максимальную амплитуду стандартов и девиантов для каждого ВП в ранее обнаруженных окнах в FieldTrip для пробуждения каждого участника (подробнее в главе 3.6) на Cz-электроде. Показаны Р-значение и F-отношение для данных, где разница между стандартами и девиантами была обнаружена в FieldTrip. Данные для пересечения «стимул x испытуемый» не представлены.

		Третья стадия сна						Парадоксальный сон					
		Девиант	Стандарт	Стимул		Испытуемый		Девиант	Стандарт	Стимул		Испытуемый	
				Р	F	Р	F			Р	F	Р	F
Контроль	НР	-3.26±1.72	-0.85±0.88	< 0.001	104.82	< 0.001	4.19						
в бодрствовании до сна	Р3а	7.28±4.31	2.09±1.22	< 0.001	79.43	< 0.001	9.57						
	Р3б	8.36±3.25	4.29±1.74	< 0.001	93.39	< 0.001	12.22						
	Этап 1	-	-	-	-	-	-	14.45±8.36	1.51±7.72	0.045	5.23	0.601	0.29
Этап 2	Р3а	7.75±7.63	1.65±4.69	0.005	8.35	0.543	0.86	11.56±7.66	5.00±5.37	0.019	5.95	0.012	3.03
Этап 2а	Р3а	-	-	-	-	-	-	13.97±9.82	2.72±5.45	0.125	2.8	0.447	1.04
Этап 2б	Р3а	10.42±7.89	2.88±3.7	< 0.001	15.35	0.154	1.72	9.69±7.73	4.77±3.8	0.008	8.81	0.013	3.68
Этап 3	НР	-	-	-	-	-	-	-4.5±3.78	-1.65±2.36	0.003	10.27	0.002	4.48
	Р3а	9.93±6.05	3.57±2.74	0.003	9.49	0.248	1.36	9.8±5.6	3.16±2.19	0.004	9.59	< 0.001	6.2
	Р3б	10.54±5.03	5.77±2.23	< 0.001	18.67	0.163	1.61	4.92±3.69	3.47±2.28	0.023	5.57	0.056	2.37
Контроль	НР	-3.07±1.85	-0.95±0.61	< 0.001	63,24	< 0.001	4.21						
в бодрствовании после сна	Р3а	6.04±3.72	1.35±0.85	< 0.001	103.25	< 0.001	12.31						
	Р3б	7.01±3.41	3.69±1.68	< 0.001	56.07	< 0.001	14.12						

Примечание. Данные представляют собой максимальную амплитуду выявленных ВП в FieldTrip, а также Р-значение и F-отношение из двухфакторного дисперсионного анализа с двумя факторами («стимул» и «испытуемый») для локального нарушения регулярности. НР –

негативность рассогласования, - – ВП не зарегистрированы FieldTrip. Этап 1 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладают дельта- или тета-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2 – период пробуждения, когда в суммарной ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ либо отсутствует, либо замедлен; Этап 2а – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2б – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ замедлен; Этап 3 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ своевременен. Жирным шрифтом выделены значимые эффекты.

ПРИЛОЖЕНИЕ 11. Сравнение максимальной разницы амплитуд между звуками для последовательностей с глобальным нарушением регулярности

Учитывая разное количество сессий и пробуждений у наших испытуемых, был проведен двухфакторный дисперсионный анализ с двумя факторами: «стимул» (девиант vs. стандарт) и «испытуемый» (восемь испытуемых) (MATLAB 2018b, The MathWorks, Inc., Натик, Массачусетс, США). Мы проанализировали максимальную амплитуду стандартов и девиантов для каждого ВП в ранее обнаруженных окнах в FieldTrip, для пробуждения каждого участника (подробнее в главе 3.6) на Cz-электроде. Показаны Р-значение и F-отношение для данных, где разница между стандартами и отклонениями была обнаружена в FieldTrip. Данные для пересечения «стимул x испытуемый» не представлены.

		Третья стадия сна						Парадоксальный сон					
		Девиант	Стандарт	Стимул		Испытуемый		Девиант	Стандарт	Стимул		Испытуемый	
				Р	F	Р	F			Р	F		
Контроль в бодрствовании до сна	N200	-1.68±1.45	-0.43±1.22	< 0.001	13.77	0.077	1.93						
	P300	7.51±3.05	4.87±1.63	< 0.001	54.69	0	15.91						
Этап 1	N200	-	-	-	-	-	-	-3.4±8.86	4.91±10.65	0.72	3.65	0.155	1.97
Этап 2	N200	-	-	-	-	-	-	-6.91±5.62	-1.95±4.55	< 0.001	16.61	0.168	1.56
Этап 2а	N200	-	-	-	-	-	-	-3.52±9.29	1.27±5.46	0.045	6.39	0.077	3.57
Этап 2б	N200	-	-	-	-	-	-	-5.39±4.55	-0.71±3.64	< 0.001	14.01	0.722	0.64
Этап 3	N200	-3.64 ±6.83	-0.4±3.33	0.18	1.84	0.49	0.91	-3.06±2.33	-0.73±1.98	0.002	10.78	0.038	2.46
	P300	11.69±5.21	6.1±2.75	< 0.001	22.07	0.004	3.57	10.12±3.13	5.95±2.03	< 0.001	29.84	0.083	2.02
Контроль в бодрствовании после сна	N200	-1.65±1.68	-0.48±1.65	< 0.001	14.16	< 0.001	8.66						
	P300	7.45±3.82	4.53±1.82	< 0.001	34.71	< 0.001	9.25						

Примечание. Данные представляют собой максимальную амплитуду выявленных ВП в FieldTrip, а также Р-значение и F-отношение из двухфакторного дисперсионного анализа с двумя факторами («стимул» и «испытуемый») для глобального нарушения регулярности. - - ВП не зарегистрированы FieldTrip. Этап 1 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладают дельта- или тета-ритм, моторный ответ не

регистрируется; Этап 2 – период пробуждения, когда в суммарной ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ либо отсутствует, либо замедлен; Этап 2а – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ не регистрируется; Этап 2б – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ замедлен; Этап 3 – период пробуждения, когда в ЭЭГ преобладает альфа-ритм, моторный ответ своевременен. Жирным шрифтом выделены значимые эффекты.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Статьи**

1. **Украинцева, Ю. В.** Улучшение распознавания звуков после их предъявления во время сна / Ю. В. Украинцева, К. М. Левкович, K. L. Sake, A. A. 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.