

**ДИНАМИКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РИТМОВ ЭЭГ, ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ
МОМЕНТУ ПРОБУЖДЕНИЯ, С ПОСЛЕДУЮЩИМ ВОССТАНОВЛЕНИЕМ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОСЛЕ КРАТКОВРЕМЕННЫХ ЭПИЗОДОВ ЗАСЫПАНИЙ**

© 2022 г. И. А. Яковенко^{1, *}, Н. Е. Петренко¹, Е. А. Черемушкин¹, В. Б. Дорохов¹

¹*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия*

**E-mail: irinayakovenko@mail.ru*

Поступила в редакцию 11.01.2022 г.

После доработки 16.02.2022 г.

Принята к публикации 17.02.2022 г.

Исследование перехода от сна к бодрствованию, сопровождаемого восстановлением деятельности, дает возможность изучения процессов активации последовательных уровней сознания при пробуждении. Экспериментальной моделью для исследования восстановления деятельности при пробуждении служил непрерывно-дискретный психомоторный тест. Задачей исследования был анализ динамики взаимодействия ритмов ЭЭГ на 20-секундном отрезке, предшествующем моменту когнитивного пробуждения (появлению выраженного альфа-ритма с последующим восстановлением деятельности). Для анализа многоканальной ЭЭГ использовали вейвлет-преобразование на основании материнского вейвлета Морле. Амплитудное взаимодействие ритмов ЭЭГ (дельта, тета, альфа1, альфа2, бета, гамма) оценивалось с помощью коэффициента корреляции Кендалла. Показано, что процесс пробуждения является пролонгированным явлением со сложной динамикой взаимодействия ритмов ЭЭГ. Было выделено три блока связей ритмов ЭЭГ. В интервале 20–15 с до пробуждения преобладал блок связей альфа-ритма с бета- и гамма-ритмами, хотя присутствовали единичные связи дельта-тета, тета-альфа1 и бета-гамма. Следующий интервал (15–5 с) до пробуждения характеризовался присоединением к уже действующему блоку связей альфа-ритма блока связей тета-ритма с более быстрыми ритмами. А в интервале 5–0 с добавлялся третий блок, а именно связей дельта-ритма с тета- и альфа-ритмами.

Ключевые слова: когнитивное пробуждение, психомоторный тест, многоканальная ЭЭГ, вейвлет-преобразование, взаимодействие ритмов ЭЭГ

DOI: 10.31857/S0869813922040094

Проблема соотношения состояний сон–пробуждение–бодрствование остается актуальной и в настоящее время. В этой триаде состояние пробуждения является переходным, предшествующим состоянию спокойного бодрствования или же состоянию активности, если перед сном осуществлялась какая-либо деятельность. Почему интересно именно пробуждение? Если исходить из предположения, что во сне также есть сознание, то оно безусловно отличается от сознания в бодрствовании [1, 2]. Поэтому важно понимать, что происходит в период пробуждения, какие нейрофизиологические процессы способствуют выходу сознания на качественно иной уровень. Изучены два вида пробуждения: когнитивное и поведенческое, причем первое предшествует второму [3]. Состояние пробуждения сопровождается увеличением связей нейронных сетей как кортико-кортикальных, так и кортико-

таламических. Показано участие ретикулярной активирующей системы в процессе пробуждения путем объединения влияний из различных структур мозга, тем самым определяя общий уровень активности ЦНС. При пробуждении после ночного сна, в первые 10 мин, регистрируется увеличение мощности потенциалов в диапазоне 1–9 Гц и уменьшение в диапазоне 18–24 Гц. Низкочастотная активность преобладала в окципитальной области коры больших полушарий [4, 5]. Проводилось изучение спонтанных пробуждений и пробуждений, вызванных внешней стимуляцией, в опытах с ночным сном у больных эпилепсией. Установлено, что частотные характеристики ЭЭГ во время пробуждения отличаются как от состояния бодрствования, так и от сна. Электрическая активность таламуса вне зависимости от типа пробуждения остается одинаковой, и ее спектральный состав соответствует промежуточному состоянию между бодрствованием и сном. В течение NREM сна (Non-rapid eye movement sleep, медленноволновой сон), она характеризовались снижением всей частотной полосы, в то время как во время быстрого сна это снижение активности было ограничено полосами дельта-сигма. Паттерны кортикальной активности во время пробуждения были неоднородными; их многообразные спектральные композиции в основном связаны с такими факторами как стадия сна, зона коры и тип пробуждения (самопроизвольный или вызванный внешней стимуляцией) [4]. Исследование brain default networks показало, что функциональная связь между сетями мозга была сильно нарушена как через 5 мин после пробуждения ото сна, так и через 25 мин по сравнению с состоянием перед сном. Установлены значительные корреляции между мощностью дельта ЭЭГ и функциональной связью между сетями внимания по умолчанию и дорсальной сетью внимания [5]. Показано сокращение функциональной связности в сети DMN (default mode network – сеть пассивного режима работы мозга) у пациентов с легкими когнитивными нарушениями с ночными пробуждениями по сравнению с такими же пациентами, но с неповрежденным сном. Эти сокращения охватывают области мозга, которые играют решающую роль в процессах сна и памяти [6].

В настоящее время сохраняется интерес к проблеме взаимодействия ритмов ЭЭГ [7, 8], изучаемых как на здоровых людях при выполнении ими различных заданий и соответственно находящихся в разных функциональных состояниях, так и на больных. Известно фазово-амплитудное, фазово-фазовое и амплитудно-амплитудное взаимодействие ритмов ЭЭГ. Механизмы взаимодействия ритмов ЭЭГ по мнению разных авторов существенно различаются. Фазово-амплитудное взаимодействие ритмов отражает коммуникацию нейрональных сетей [9]. Фазово-фазовая связь проявляется в фазовом выравнивании между нейронными колебаниями, которое может отражать частотно-специфическую характеристику взаимодействия нейронов [10]. В основе кросс-частотной фазовой синхронизации процессов лежит нейрональное взаимодействие или коммуникация нейронных популяций [11]. Rodriguez-Martinez с соавт. предполагают, что основой амплитудно-амплитудного взаимодействия ритмов является функциональное взаимодействие между генераторами ритмов [12]. Связь по амплитуде отражает временную комодуляцию амплитуды (или мощности) нейронных колебаний. Она является не только результатом взаимодействия нейронов, но также может регулировать эти взаимодействия путем временного выравнивания дистантных процессов. Амплитудная связь выражена в хорошо структурированных корковых сетях, которые соответствуют известным анатомическим и функциональным связям [10].

Кросс-частотное взаимодействие ритмов ЭЭГ может служить механизмом для передачи информации из крупных мозговых сетей в локальные, тем самым интегрируя функциональные системы [13].

В последнее время появился ряд работ по исследованию взаимодействия ритмов ЭЭГ во сне [14, 15]. На основании кросс-частотного взаимодействия ритмов ЭЭГ

пытались создавать классификаторы для автоматического стадирования сна [16, 17]. В работах на животных выявлен факт взаимодействия быстрых и медленных ритмов на 3-й стадии сна у приматов [18], также показано взаимодействие тета- и гамма-ритмов в парадоксальной стадии сна у мышей [19]. При исследовании взаимодействия ритмов на первой стадии сна показано отсутствие связей тета-ритма с другими ритмами и наличием связей ритмов альфа-бета1, альфа-бета2 и бета1-бета2 [20]. Однако анализ взаимодействия ритмов при пробуждении в литературе отсутствует.

Целью настоящего исследования являлось изучение процесса пробуждения, предшествующего психомоторному тесту. Задачей представленной работы – исследование амплитудно-амплитудного взаимодействия (cross-frequency coupling) ритмов ЭЭГ на стадии когнитивного пробуждения во время дневного сна, предшествующего осуществлению вышеуказанного теста.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Испытуемые

В эксперименте приняли участие 23 человека (16 женщин и 7 мужчин, возраст от 19 до 22 лет, все студенты, правши). Все испытуемые были ознакомлены с процедурой исследования и дали письменное согласие на участие в нем. Исследование соответствовало этическим нормам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000 г. и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Оценивали уровень дневной сонливости по опроснику KSS (Каролинская шкала сонливости).

Процедура исследования

Время эксперимента: с 13.00 до 16.00. Продолжительность – от 55 мин до 1 ч. Испытуемые располагались на кушетке в затемненной, звукоизолированной и проветриваемой камере. В помещении поддерживалась постоянная комфортная температура.

В эксперименте использовали непрерывно-дискретный психомоторный тест, разработанный В.Б. Дороховым [21]. Обследуемые должны были считать “про себя” от 1 до 10. Одновременно при каждом отсчете они должны нажимать на кнопку, зафиксированную на указательном пальце, большим пальцем правой руки. Далее они продолжали считать “про себя” от 1 до 10, но уже без нажатий. Чередование счета с нажатиями и без нажатий продолжалось до тех пор, пока испытуемые не засыпали или не спали до конца опыта. В случае засыпания и последующего спонтанного пробуждения они должны были немедленно возобновить выполнение психомоторного теста. В инструкции особо подчеркивалось, что при просыпании надо сначала выполнять счет с нажатием на кнопку и только потом без нажатия.

Регистрировали ЭЭГ с поверхности головы от 17 электродов, расположенных по схеме 10–20% (F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, P3, P4, Pz, T5, T6, O1, O2). Отведение ЭЭГ монополярное, референтный электрод – объединенный ушной. Параллельно с ЭЭГ регистрировали электроокулограмму (ЭОГ), электромиограмму (ЭМГ) и механограмму нажатия на кнопку. Для регистрации нажатий использовали пневматическую кнопку, чувствительную к силе нажатий. Одновременно с регистрацией механограммы нажатия на кнопку регистрировали электромиограмму короткой мышцы, отводящей большой палец кисти правой руки (*musculus abductor pollicis brevis*). Регистрацию всех показателей проводили с помощью системы Neo-

cortex-Pro (“Neurobotics”, Россия). Частота дискретизации – 250 Гц. Полоса пропускания частот: 0.5–70 Гц. ЭЭГ регистрировали с помощью специального шлема с хлорсеребряными электродами, с сопротивлением, не превышающим 5 КОм.

Перед выполнением психомоторного теста в течение 5 мин записывали ЭЭГ испытуемого в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах.

Анализ данных

Изучали 20-секундные отрезки ЭЭГ перед пробуждением.

Критерием самопроизвольного пробуждения служил момент возникновения альфа-ритма в большинстве отведений ЭЭГ с последующим возобновлением психомоторного теста. Этот критерий ЭЭГ активации во сне используется в ряде работ [4, 21]. Отметим, что появление выраженного альфа-ритма предшествовало началу нажатий на кнопку, причем данный промежуток варьировался от 1 до 8 с, в среднем составляя 3–4 с. Выбранный нами критерий соответствует критериям Американской ассоциации по нарушениям сна (ASDA). Пробуждения определяются как резкие сдвиги частоты ЭЭГ, возникающие после не менее 10 с стабильного сна и продолжительностью 3–15 с [22]. Всего для анализа выделили 65 отрезков ЭЭГ, при этом время сна (микросон) перед пробуждением варьировалось от 1.5 до 14 мин. Количество спонтанных пробуждений в анализируемой выборке у испытуемых варьировало от 1 до 8 пробуждений (в среднем 3.47 ± 0.58).

Оценка характеристик ЭЭГ в период перед пробуждением для соответствующих отрезков записи ЭЭГ осуществлялась с использованием непрерывного вейвлет-преобразования на основе “материнского” комплексного Morlet-вейвлета (Matlab 78.01, параметры для скриптов брали из [23]). По всем выделенным отрезкам ЭЭГ, записанным перед пробуждениями, строили карты распределения значений модуля коэффициента вейвлет-преобразования (КВП) в полосе 0.5–40 Гц с шагом 0.5 Гц и разрешением по времени 1 мс. Для каждого испытуемого КВП усредняли по числу его пробуждений в эксперименте.

Далее проводили усреднение КВП в частотных диапазонах дельта (0.5–3.5 Гц), тета (4–7.5 Гц), альфа-1 (8–10.5 Гц), альфа-2 (11–14.5 Гц), бета (15–19.5 Гц) и гамма (20–40 Гц). Полученные величины усредняли по времени: в целом по 20 с и по 4- и 5-секундным интервалам. Потом для каждого испытуемого по отдельности, для каждого из выделенных диапазонов ЭЭГ усредненные по времени значения КВП усреднялись вторично по всем регистрируемым отведениям. Таким образом, ЭЭГ каждого испытуемого для каждого из 4-х временных интервалов, выделенных перед пробуждением, описывалось 6-ю частотными характеристиками (по числу 6 избранных для анализа частотных диапазонов).

Мерой взаимодействия ритмов ЭЭГ выбирали коэффициент корреляции Кендалла (КК). Например, для определения силы взаимодействия дельта- и альфа-1-ритмов брали вычисленные показатели дельта и альфа-1 ЭЭГ для каждого испытуемого ($n = 23$) и между ними вычисляли КК. Эту операцию проводили для всех пар ритмов – как в целом по 20-секундному анализируемому временному отрезку, так и по каждому из 4- и 5-секундных интервалов, на которые этот отрезок был поделен.

На основании предположения, что оценки внутри и между субъектами измеряют сопоставимую конструкцию, с целью повышения статистической значимости оценок межсубъектные и внутрисубъектные корреляции объединили в одну общую генеральную выборку. При этом полагаем, что усреднение позволяет освободиться от индивидуальных особенностей испытуемых и выявить на их фоне общую связь ритмов ЭЭГ.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета программ “SPSS, v.12”.

Таблица 1. Взаимодействие ритмов ЭЭГ по коэффициенту корреляции Кендалла в состоянии спокойного бодрствования (20 с)

Ритмы ЭЭГ		Тета	Альфа1	Альфа2	Бета	Гамма
Дельта	R	0.53	0.36			0.33
	<i>p</i>	<0.01	<0.05			<0.05
Тета	R		0.57	0.52	0.56	0.48
	<i>p</i>		<0.001	<0.01	<0.001	<0.01
Альфа1	R			0.77	0.6	0.59
	<i>p</i>			<0.001	<0.001	<0.001
Альфа2	R				0.79	0.76
	<i>p</i>				<0.001	<0.001
Бета	R					0.84
	<i>p</i>					<0.001

Примечание: R – величина коэффициента корреляции Кендалла; *p* – уровень значимости.

Таблица 2. Взаимодействие ритмов ЭЭГ по коэффициенту корреляции Кендалла суммарно на 20 с до момента пробуждения

Ритмы ЭЭГ		Тета	Альфа1	Альфа2	Бета	Гамма
Дельта	R	0.421				
	<i>p</i>	<0.01				
Тета	R		0.674	0.347		
	<i>p</i>		<0.001	<0.05		
Альфа1	R			0.653	0.516	0.432
	<i>p</i>			<0.001	<0.01	<0.01
Альфа2	R				0.7376	0.484
	<i>p</i>				<0.001	<0.01
Бета	R					0.705
	<i>p</i>					<0.001

Примечание: R – величина коэффициента корреляции Кендалла; *p* – уровень значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе проведено исследование взаимодействия ритмов ЭЭГ за 20 с до когнитивного пробуждения при выполнении психомоторного теста в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами перед началом эксперимента. Состояние спокойного бодрствования характеризовалось самым большим числом достоверно связанных ритмов ЭЭГ (13 пар, табл. 1).

Исследование взаимодействия ритмов ЭЭГ на 20-секундном временном отрезке, предшествующем пробуждению, выявило 8 пар достоверных связей ритмов ЭЭГ (табл. 2).

Был произведен более детальный анализ по каждому 5-секундному интервалу на исследуемом 20-секундном временном отрезке, который показал сложную динамику взаимодействия ритмов ЭЭГ в процессе пробуждения. Во-первых, от самого отставленного по времени 5-секундного отрезка к самому близкому к пробужде-

Таблица 3. Взаимодействие ритмов ЭЭГ по коэффициенту корреляции Кендалла на 20–15 с до момента пробуждения

Ритмы ЭЭГ		Тета	Альфа1	Альфа2	Бета	Гамма
Дельта	R	0.495				
	<i>p</i>	<0.01				
Тета	R		0.442			
	<i>p</i>		<0.01			
Альфа1	R			0.674	0.463	
	<i>p</i>			<0.001	<0.01	
Альфа2	R				0.705	0.4
	<i>p</i>				<0.001	<0.01
Бета	R					0.589
	<i>p</i>					<0.001

Примечание: R – величина коэффициента корреляции Кендалла; *p* – уровень значимости. Светло-серый фон ячеек – связи дельта-ритма (1-й блок связей ритмов ЭЭГ); средне-серый – связи тета-ритма (2-й блок связей); темно-серый – связи альфа и бета-ритмов (3-й блок связей).

Таблица 4. Взаимодействие ритмов ЭЭГ по коэффициенту корреляции Кендалла на 15–10 с до момента пробуждения

Ритмы ЭЭГ		Тета	Альфа1	Альфа2	Бета	Гамма
Дельта	R	0.379				
	<i>p</i>	<0.05				
Тета	R		0.558	0.4	0.347	
	<i>p</i>		<0.001	<0.05	<0.05	
Альфа1	R			0.611	0.516	
	<i>p</i>			<0.001	<0.01	
Альфа2	R				0.674	0.337
	<i>p</i>				<0.001	<0.05
Бета	R					0.6
	<i>p</i>					<0.001

Примечание: R – величина коэффициента корреляции Кендалла; *p* – уровень значимости. Светло-серый фон ячеек связи дельта-ритма (1-й блок связей ритмов ЭЭГ); средне-серый – связи тета-ритма (2-й блок связей); темно-серый – связи альфа- и бета-ритмов (3-й блок связей).

нию увеличивалось число достоверных связей ритмов. Если на самом отдаленном 5-секундном интервале выявлено 6 пар связей ритмов ЭЭГ, то на самом близком – 10. Во-вторых, меняется характер взаимодействия ритмов, что выражается в формировании или разрушении их связей в зависимости от приближения момента пробуждения.

Первый пятисекундный отрезок, 20–15 с, до пробуждения характеризовался наличием 6 пар ритмов ЭЭГ (табл. 3).

На втором временном отрезке, 15–10 с, к уже существующим связям добавилась связь тета-бета ритмов ЭЭГ (табл. 4.)

Таблица 5. Взаимодействие ритмов ЭЭГ по коэффициенту корреляции Кендалла на 10–5 с до момента пробуждения

Ритмы ЭЭГ		Тета	Альфа1	Альфа2	Бета	Гамма
Дельта	R					
	<i>p</i>					
Тета	R		0.6	0.337		
	<i>p</i>		<0.001	<0.05		
Альфа1	R			0.611	0.495	0.389
	<i>p</i>			<0.001	<0.01	<0.05
Альфа2	R				0.737	0.484
	<i>p</i>				<0.001	<0.01
Бета	R					0.684
	<i>p</i>					<0.001

Примечание: R – величина коэффициента корреляции Кендалла; *p* – уровень значимости. Светло-серый фон ячеек – связи дельта-ритма (1-й блок связей ритмов ЭЭГ); средне-серый – связи тета-ритма (2-й блок связей); темно-серый – связи альфа- и бета-ритмов (3-й блок связей).

Таблица 6. Взаимодействие ритмов ЭЭГ по коэффициенту корреляции Кендалла на 5–0 с до момента пробуждения

Ритмы ЭЭГ		Тета	Альфа1	Альфа2	Бета	Гамма
Дельта	R	0.6	0.474			
	<i>p</i>	<0.001	<0.01			
Тета	R		0.579	0.358		0.347
	<i>p</i>		<0.001	<0.05		<0.05
Альфа1	R			0.737	0.505	0.516
	<i>p</i>			<0.001	<0.01	<0.01
Альфа2	R				0.705	0.547
	<i>p</i>				<0.001	<0.001
Бета	R					0.716
	<i>p</i>					<0.001

Примечание: R – величина коэффициента корреляции Кендалла; *p* – уровень значимости. Светло-серый фон ячеек – связи дельта-ритма (1-й блок связей ритмов ЭЭГ); средне-серый – связи тета-ритма (2-й блок связей); темно-серый – связи альфа- и бета-ритмов (3-й блок связей).

На 10–5-секундном отрезке отмечено появление связи альфа1-гамма и отсутствие связи дельта-тета ритмов ЭЭГ (табл. 5).

Самый близкий временной отрезок к моменту пробуждения, четвертый пятисекундный отрезок, 5–0 с, существенно отличается от предыдущих отрезков. Возникают связи дельта-ритма с медленными ритмами (дельта–тета, дельта–альфа) и тета–гамма, чего не наблюдалось на предыдущем временном отрезке (табл. 6).

Более пристальное внимание к изменениям взаимодействия ритмов ЭЭГ на протяжении 20 с перед когнитивным пробуждением показало три блока связей. 1-й блок характеризуется взаимодействием обоих поддиапазонов альфа-ритма с бета- и гамма-ритмами, а также бета с гамма. Объединение в единый блок произведено на основе того, что эти связи (иногда в сокращенном виде) наблюдаются на протяжении всего исследуемого временного периода (табл. 2–5, темно-серый фон ячеек). 2-й блок

отражает изменения взаимодействия тета-ритма с остальными ритмами. На отрезке 20–15 с до пробуждения отмечена единичная связь тета–альфа1-ритмов. Количественный скачок связей наблюдается на отрезке 15–10 с до пробуждения. Здесь отмечены связи тета-ритма с альфа1- и альфа2-, а также с бета-ритмами. Непосредственно перед пробуждением (5–0 с) сохраняются связи тета-ритма с альфа1- и альфа2-ритмами, и вместо связи тета–бета появляется тета–гамма (табл. 2–5, средне-серый фон ячеек). 3-й блок отражает связи дельта-ритма. (табл. 2–5, темно-серый фон ячеек). Он достаточно условный, поскольку связи дельта-ритма с другими ритмами ЭЭГ единичны.

Итак, было установлено, что непосредственно перед пробуждением образуется максимальное число связей ритмов ЭЭГ. Выявлены изменения взаимодействия ритмов ЭЭГ во времени по мере приближения момента когнитивного пробуждения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование взаимодействия ритмов ЭЭГ в течение 20 с перед когнитивным пробуждением с последующим выполнением психомоторного теста выявило интересную динамику этих связей, которая менялась по мере приближения момента пробуждения. В интервале 20–15 с до пробуждения мы видим связи обоих поддиапазонов альфа-ритма с бета- и гамма-ритмами. Традиционно таламо-кортикальную корково-подкорковую систему связывают с появлением в ЭЭГ альфа-ритма. Вероятно, включение бета-ритма в комплекс бета–альфа позволяет поддерживать необходимый уровень активации этой корково-подкорковой системы во сне. Также показаны единичные связи ритмов дельта–тета, тета–альфа и бета–гамма. Поскольку изучаемый период относится ко второй стадии сна, для которой характерно наличие тета-ритма, К-комплекса и веретен, можно предположить, что единичные связи медленных ритмов являются их характеристикой. В работе [24] показано, что К-комплекс характеризуется увеличением сигнала (по данным MRI) в таламусе, гиппокампе и различных регионах коры. Веретена связывают с активностью билатерального таламуса, скорлупы и отдельных корковых зон.

В интервале 15–10 с отмечено расширение связей тета-ритма с обоими поддиапазонами альфа-ритма и с бета-ритмом. Считается, что тета-ритм отражает работу кортико-гиппокампальной корково-подкорковой системы. Опираясь на эти данные, можно сделать предположение о том, что такое структурно-функциональное объединение выходит на какой-то более высокий уровень активации, а также начинает более широко взаимодействовать с таламо-кортикальной системой. Интересно то, что на этом этапе сохраняются связи альфа-ритма с бета- и гамма-ритмами.

Следующий временной интервал 10–5 с до пробуждения характеризуется разрушением связей ритмов дельта–тета и тета–бета. При этом добавляется связь альфа1–гамма.

За 5 с до пробуждения возникают связи дельта-ритма с тета- и альфа- ритмами при сохранении связей, наблюдаемых на предыдущих временных отрезках. Описаны данные, свидетельствующие о том, что после сна меняются широкие функциональные связи, при этом сеть режима по умолчанию, а также дельта- и бета-диапазоны играют решающую роль в изменениях сети при переходе от сна к бодрствованию [25]. В работе [24] говорится о том, что дельта-ритм как спокойного бодрствования, так и сна связан с работой медиальных фронтальных корковых регионов. Дельта-ритм также обеспечивается таламо-кортикальной системой [26]. В нашей работе показано объединение дельта-ритма с тета- и альфа-ритмами в течение 5 с перед пробуждением. Можно предполагать не просто совместное, но связанное участие таламо-кортикальной и кортико-гиппокампальной структур-

но-функциональных систем в процессе пробуждения. Объединение этих систем отличается от такового на интервале 20–15 с, где, скорее всего, их участие ограничивалось К-комплексом и веретенами. Здесь же объединение достаточно большое и, вероятно, имеет иную природу (пространственно-временную организацию потенциалов), хотя также может включать в себя эти показатели второй стадии сна. Фактически, мы наблюдаем постепенное увеличение количества связей ритмов перед когнитивным пробуждением. Но возникновение связей отнюдь не хаотично.

Исходя из этого, мы позволили себе сформулировать гипотезу о трех блоках связей, предшествующих пробуждению.

1-й блок — блок связей альфа-ритма с быстрыми ритмами, бета и гамма. Эти связи присутствуют на протяжении всего исследуемого временного периода, куда входит частично вторая стадия сна и подготовка к пробуждению. В нашей предыдущей работе показано наличие подобных связей на первой стадии сна и при спокойном бодрствовании [20]. Классически амплитуда колебаний альфа-ритма при спокойном бодрствовании выше, чем на первой стадии сна [27]. Опираясь на полученные данные, можно сделать предположение о том, что связи альфа-ритма с бета- и гамма-ритмами обеспечивают некий базовый уровень активации (тонус или arousal) таламо-кортикальной системы, позволяющий мозгу во время дневного сна быстро восстановить некий рабочий уровень после пробуждения. Возможно, эта связь обеспечивает некий базовый уровень активации, позволяющий человеку реагировать во сне на какие-либо стимулы, возможно, релевантные.

2-й блок — блок связей тета-ритма, отражающий работу кортико-гиппокампальной корково-подкорковой системы. Количество связей тета-ритма с альфа-, бета- и гамма-ритмами начинает нарастать за 15 с до пробуждения. Можно сделать предположение об определенном уровне активации кортико-гиппокампальной системы за счет объединения с быстрыми ритмами, которые подключают таламо-кортикальную систему и, вероятно, дополнительные области мозга или дополнительные нейронные сети в пределах одной корково-подкорковой системы. Если можно так сказать, то это блок подготовки к пробуждению. Поскольку здесь мы наблюдаем разнообразные связи тета-ритма, который, как известно, связан с работой гиппокампа, можно предположить, что именно в этот временной отрезок происходит извлечение из памяти инструкции, которая в дальнейшем запускает деятельность испытуемого.

3-й блок — блок связей объединение дельта-ритма с тета- и альфа-ритмами. В нашей предыдущей работе был отмечен рост амплитудных значений этих ритмов [20]. Известно, что дельта- и альфа-ритмы традиционно связывают с работой таламо-кортикальной системы, а тета-ритм, как мы уже писали выше, с кортико-гиппокампальной. Судя по наличию связей дельта-ритма с альфа- и тета-ритмами, можно сделать предположение об объединении двух вышеуказанных корково-подкорковых систем. Описано участие ретикулярной активирующей системы в процессе пробуждения путем объединения влияний из различных структур мозга, определяя общий уровень активности ЦНС [28]. Вероятно, вышеуказанное объединение медленных ритмов, а, следовательно, корково-подкорковых систем происходит при участии ретикулярной формации ствола мозга, что может привести к еще большей интеграции, включая гипоталамо-лимбические и неокортикальные структуры.

Мы постарались описать, какие же условия могут приводить к пробуждению, и выявили довольно сложную динамическую систему взаимодействия ритмов ЭЭГ.

При этом в нашей работе есть еще один интересный момент — это возврат к прерванной засыпанием деятельности. В данной работе мы его не рассматривали. Этот момент требует дальнейшего изучения и связан со вторым видом пробужде-

ния, поведенческим. Но уже сейчас можно говорить об участии ретикулярной формации, таламуса и гипоталамуса, которые оказывают восходящее активирующее влияние на кору больших полушарий. Известно, что такое влияние не прекращается даже во сне. И именно работа ретикулярных структур позволяет вернуться к исходному состоянию сознания. С нашей точки зрения проявлением работы активирующих систем как раз и является 1-й блок связей, а именно, связей альфа-ритма с более быстрыми ритмами, поскольку этот блок нами был отмечен и на первой и на второй стадии сна, а также принимал участие в подготовке к пробуждению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс пробуждения является пролонгированным процессом со сложной динамикой взаимодействия ритмов ЭЭГ. В интервале 20–15 с до пробуждения в основном преобладают связи альфа-ритма с бета- и гамма-ритмами (1-й блок связей ритмов ЭЭГ). Здесь также присутствуют единичные связи дельта–тета, тета–альфа1 и бета–гамма. В интервале 15–5 с до пробуждения увеличивается количество связей тета-ритма с более быстрыми ритмами (2-й блок связей). И в интервале 5–0 с к уже имеющимся добавляются связи дельта-ритма с тета- и альфа-ритмами (3-й блок связей). Объединение этих трех блоков связей и приводит к когнитивному пробуждению. Это может свидетельствовать о функциональном объединении таламо-кортикальной, кортико-гиппокампальной и ретикулярной формации (вероятно, она и объединяет эти две корково-подкорковые системы).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках госзадания ИВНД и НФ РАН и при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 20-013-00683а.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.А.Я. – идея анализа ритмических взаимодействий ЭЭГ, интерпретация результатов, подготовка первого варианта статьи и последующая ее переработка. Н.Е.П. – постановка экспериментов, первичный анализ ЭЭГ данных, статистическая обработка материала. Е.А.Ч. – проведение экспериментов и обработка экспериментального материала. В.Б.Д. – концепция и дизайн исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Horton CL* (2017) Consciousness across sleep and wake: discontinuity and continuity of memory experiences as a reflection of consolidation processes. *Front Psychiatry* 8: art 159. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00159>
2. *Windt J M* (2020) Consciousness in sleep: How findings from sleep and dream research challenge our understanding of sleep, waking, and consciousness. *Philosophy Compass* e12661: 1–16. <https://doi.org/10.1111/phc3.12661>
3. *Voss U* (2010) Changes in EEG pre and post awakening. *Int Rev Neurobiol* 93: 23–55. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(10\)93002-X](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(10)93002-X)
4. *Peter-Derex L, Magnin M, Bastuji H* (2015) Heterogeneity of arousals in human sleep: A stereo-electroencephalographic study. *NeuroImage* 123: 229–244. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.057>
5. *Vallat R, Meunier D, Nicolas A, Ruby P* (2019) Hard to wake up? The cerebral correlates of sleep inertia assessed using combined behavioral, EEG and fMRI measures. *Neuroimage* 184: 266–278. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.09.033>
6. *McKinnon AC, Duffy SL, Cross NE, Terpening Z, Grunstein RR, Lagopoulos J, Batchelor J, Hickie IB, Lewis SJ, Shine JM, Naismith SL* (2017) Functional Connectivity in the Default Mode Network

- is Reduced in Association with Nocturnal Awakening in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 56(4): 1373–1384.
<https://doi.org/10.3233/JAD-160922>
7. *Hyafil A, Giraud A-L, Fontolan L, Gutkin B* (2015) Neural cross-frequency coupling: connecting architectures, mechanisms, and functions. *Trends Neurosci* 38(11): 725–740.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.09.001>
 8. *Márton CD, Fukushima M, Camalier CR, Schultz CR, Averbach BB* (2019) Signature Patterns for Top-Down and Bottom-Up Information processing via cross-frequency coupling in macaque auditory cortex. *eNeuro* 6(2) e0467-18: 1–14.
<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0467-18.2019>
 9. *Salimpour Y, William SA* (2019) Cross-Frequency Coupling Based Neuromodulation for Treating Neurological Disorders. *Front Neurosci* 13: Article 125.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00125>
 10. *Siems M, Siegel M* (2020) Dissociated neuronal phase- and amplitude-coupling patterns in the human brain. *Neuroimage* 209: 116538.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116538>
 11. *Schanze T, Eckhorn R* (1997) Phase correlation among rhythms present at different frequencies: spectral methods, application to microelectrode recordings from visual cortex and functional implications. *Int J Psychophysiol* 26: 171–189.
[https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(97\)00763-0](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(97)00763-0)
 12. *Rodríguez-Martínez EI, Barriga-Paulino CI, Rojas-Benjumea MA, Gomez CM* (2015) Co-maturation of theta and low-beta rhythms during child development. *Brain Topogr* 28: 250–260.
<https://doi.org/10.1007/s10548-014-0369-3>
 13. *Canolty RT, Knight RT* (2010) The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn Sci* 14(11): 506–517.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.09.001>
 14. *Amiri M, Frauscher B, Gotman J* (2016) Phase-amplitude coupling is elevated in deep sleep and in the onset of focal epileptic seizures. *Front Human Neurosci* 10: 387.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.0038>
 15. *Ladenbauer J, Ladenbauer J, Külzow N, de Boer R, Avramova E, Grittner U, Floel A* (2017) Promoting sleep oscillations and their functional coupling by transcranial stimulation enhances memory consolidation in mild cognitive impairment. *J Neurosci* 37(30): 7111–7124.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0260-17.2017>
 16. *Sanders TH, McCurry M, Clements MA* (2014) Sleep stage classification with cross frequency coupling. 36th Ann Int Confer of the IEEE 4579-4582.
<https://doi.org/10.1109/EMBC.2014.6944643>
 17. *Dimitriadis SI, Salis C, Linden D* (2018) A novel, fast and efficient single-sensor automatic sleep-stage classification based on complementary cross-frequency coupling estimates. *Clin Neurophysiol* 129(4): 815–828.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.12.039>
 18. *Takeuchi S, Mima T, Murai R, Shimazu H, Isomura Y, Tsujimoto T* (2015) Gamma oscillations and their cross-frequency coupling in the primate hippocampus during sleep. *Sleep* 38(7): 1085–1091.
<https://doi.org/10.5665/sleep.4818>
 19. *Scheffzuck C, Kukushka VI, Vyssotski AL, Draguhn A, Tort ABL, Brankač J* (2011) Selective coupling between theta phase and neocortical fast gamma oscillations during REM-sleep in mice. *PLoS One* 6(12): e28489.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028489>
 20. *Yakovenko IA, Shumov DE, Petrenko NE, Kozlov MK, Dorokhov VI* (2019) The study of rhythmic component coupling at the first stage of day sleep. *Moscow Univ Biol Sci Bull* 74(2): 98–102.
<https://doi.org/10.3103/S0096392519020111>
 21. *Dorokhov VB, Malakhov DG, Orlov VA, Ushakov V* (2018) Experimental model of study of consciousness at the awakening: FMRI, EEG and behavioral methods. In book: *Biologically Inspired Cognitive Architectures*. Springer Cham 82–87.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-99316-4_11
 22. *Черемушкин ЕА, Петренко НЕ, Генджалиева МС, Яковенко ИА, Малахов ДГ, Дорохов ВВ* (2019) ЭЭГ активность мозга, предшествующая спонтанному восстановлению психомоторной деятельности после эпизодов микросна. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 105(8): 1002–1012. [*Cheremushkin EA, Petrenko NE, Yakovenko IA, Malakhov DG, Dorokhov VB* (2019) EEG brain activity preceding spontaneous recovery of psychomotor activity after episodes microsleep. *Russ J Physiol* 105(8): 1002–1012. (In Russ)].
<https://doi.org/10.1134/S086981391908003X>
 23. *Tallon-Baudry C, Bertrand O, Peronnet F, Pernier J* (1998) Induced gamma band activity during the delay of a visual short term memory task in humans. *J Neurosci* 18(11): 4244–4254.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-11-04244.1998>

24. Caporro M, Haneef Z, Yeh HJ, Lenartowicz A, Buttinelli C, Parvizi J, Stern JM (2012) Functional MRI of sleep spindles and K-complexes. *Clin Neurophysiol* 123: 303–309.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.06.018>
25. Hilditch C J, Bansal K, Chachad R, Wong LR, Bathurst NG, Feick NH, Santamaria A, Shattuck NL, Garcia JO, Flynn-Evans EE (2021) Reconfigurations in brain networks upon awakening from slow wave sleep: Interventions and implications in neural communication. *bioRxiv The preprint server for biology*.
<https://doi.org/10.1101/2021.12.07.471633>
26. Harmony T (2013) The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Front Integr Neurosci* 7:83.
<https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00083>
27. Steriade M (2006) Grouping of brain rhythms in cortico thalamic systems. *Neuroscience* 137(4): 1087–1106.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.10.029>
28. Gao S, Proekt A, Renier N, Calderon DP, Pfaff DW (2019) Activating an anterior nucleus gigantocellularis subpopulation triggers emergence from pharmacologically-induced coma in rodents. *Nature Communicat* 10: article number: 2897.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-10797-7>

**Dynamics of Interaction of EEG Rhythms Preceding the Moment of Awakening,
with Subsequent Recovery of Activity after Short-Term Episodes of Falling Asleep**

I. A. Yakovenko^a, *, N. E. Petrenko^a, E. A. Cheremoushkin^a, and V. B. Dorohov^a

^a*Institute of higher nervous activity and neurophysiology RAS, Moscow, Russia*

*e-mail: irinayakovenko@mail.ru

The study of the transition from sleep to wakefulness, accompanied by the restoration of activity, makes it possible to study the processes of activation of successive levels of consciousness during awakening. A continuous-discrete psychomotor test served as an experimental model for the study of activity recovery during awakening. The aim of the study was to analyze the dynamics of the coupling of EEG rhythms in the 20-second interval preceding the moment of cognitive awakening (the appearance of a pronounced alpha rhythm). To analyze the multi-channel EEG, we used a wavelet transform based on the mother Morlet wavelet. The resulting material was divided into traditional frequencies: delta, theta, alpha1, alpha 2, beta, and gamma. The amplitude interaction of EEG rhythms was estimated using the Kendall correlation coefficient. It is shown that the process of awakening is a prolonged phenomenon with complex dynamics of EEG rhythms coupling. Three blocks of EEG rhythms coupling were identified, which manifested themselves differently as they approached the moment of cognitive awakening. In the 20–15 s interval before awakening, a block of alpha-rhythm connections with beta and gamma rhythms prevailed, although single delta–theta, theta–alpha1, and beta–gamma connections were present. The next interval (15–5 seconds) before awakening was characterized by joining the already active block of alpha-rhythm coupling of the block theta-rhythm connections with faster rhythms. A third block was added in the 5–0 s interval, namely, the delta rhythm links with theta and alpha rhythms.

Keywords: cognitive awakening, psychomotor test, multichannel EEG, wavelet transform, the interaction of EEG rhythms