

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НЕЙРОНАУКИ

ГАБИТУАЦИЯ СОМАТОСЕНСОРНЫХ  
ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ПРИ ПОДПОРОГОВОЙ  
РИТМИЧЕСКОЙ (1 Гц) ЭЛЕКТРОКОЖНОЙ СТИМУЛЯЦИИ РУКИ  
ВО ВРЕМЯ МЕДЛЕННОВОЛНОВОЙ СТАДИИ ДНЕВНОГО СНА

© В. Б. Дорохов,<sup>1</sup> Ю. В. Украинцева,<sup>1</sup> Г. Н. Арсеньев,<sup>1</sup> А. Ю. Миронов,<sup>1</sup>  
И. П. Трапезников,<sup>1</sup> О. Н. Ткаченко,<sup>1</sup> В. В. Дементийко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,  
Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН,  
Москва, Россия  
E-mail: vbdorokhov@mail.ru

Ранее показано, что низкочастотная подпороговая электрокожная стимуляция руки во время глубокого дельта-сна человека вызывала улучшение качества сна. Известно, что основные когнитивные процессы могут функционировать и во сне, для анализа которых основным методом исследования являются вызванные потенциалы.

Задачей работы было изучение особенностей соматосенсорных вызванных потенциалов (СВП) на пачечную ритмическую (1 Гц) подпороговую электрокожную стимуляцию руки во время медленноволновой стадии дневного сна, а также оценка возможности проявления габитуации СВП на ритмическую стимуляцию во сне.

Получено, что во сне при подпороговой электрокожной стимуляции в соматосенсорном вызванном потенциале (ВП) (групповое усреднение,  $n = 16$ ) можно выделить три длинноталентных компонента, которые наиболее выражены во фронтальном отведении контралатерального полушария. Сравнение СВП, усредненных из начала и конца пачки стимулов (30 стимулов), показало достоверное уменьшение амплитуды всех компонентов СВП к концу пачки. Предполагается, что уменьшение амплитуды СВП в дельта-сне обусловлено простейшей формой стимул-зависимого неассоциативного обучения — привыканием.

*Ключевые слова:* сон, подпороговая ритмическая стимуляция, привыкание, соматосенсорные вызванные потенциалы.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 103. № 5. С. 518—527. 2017

*V. B. Dorokhov,<sup>1</sup> Yu. V. Ukraintseva,<sup>1</sup> G. N. Arsen'ev,<sup>1</sup> A. Yu. Mironov,<sup>1</sup> I. P. Trapeznikov,<sup>1</sup> O. N. Tkachenko,<sup>1</sup> V. V. Dementienko.<sup>2</sup> HABITUATION OF SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIALS BY SUBLIMINAL RHYTHMIC (1-Hz) ELECTRODERMAL HAND STIMULATION DURING SLOW-WAVE DAYTIME SLEEP. <sup>1</sup> Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the RAS, Moscow, Russia; <sup>2</sup> Institute of Radio Engineering and Electronics of V. A. Kotelnikova of the RAS, Moscow, Russia; e-mail: vbdorokhov@mail.ru.*

Low-frequency electrodermal hand stimulation during slow-wave sleep was shown to improve sleep quality. It is also well-known that basic cognitive processing is possible not only in wake-

fulness, but also during sleep. Evoked potentials (EPs) analysis is the main method to assess such processes in brain nowadays.

The goal of our work was to investigate somatosensory EPs evoked by subliminal rhythmic (1-Hz) electrodermal hand stimulation during slow-wave daytime sleep and also explore their habituation during a block of stimuli.

Our results showed that the group-averaged ( $n = 16$ ) somatosensory EP could be considered in terms of three slow components. EP amplitudes was the biggest for a frontal contralateral lead. It was also shown that all components amplitudes decreased from the beginning to the end of stimuli block. It could be assumed that such decrease of EP amplitudes during slow-wave sleep is due to the simplest form of nonassociative learning, i. e. habituation.

*Key words:* sleep, subliminal rhythmic stimulation, habituation, somatosensory evoked potentials.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 103. N 5. P. 518—527. 2017

Ранее нами была разработана методика воздействия на качество сна путем низкочастотной подпороговой электрокожной стимуляции кисти руки во время глубокого дельта-сна человека, что вызывало углубление и удлинение этой стадии сна и улучшение психоэмоционального состояния [3]. Сходные результаты были получены и в работе [10] при низкочастотной ритмической аудиостимуляции во время сна. В нашем исследовании [3] показано, что электрокожная стимуляция во время сна улучшала качество сна только у 70 % испытуемых. Для повышения эффективности такой стимуляции следует проанализировать возможные нейрофизиологические механизмы применяемого воздействия.

Полагают, что механизмом, определяющим реакцию на ритмическую афферентную стимуляцию, является ориентировочный рефлекс, который вначале вызывает активацию мозга на новый стимул, а затем развивается процесс привыкания (габитуация), который вызывает торможение реакции на повторяющиеся незначимые раздражители [2, 4, 12]. Оба этих процесса являются одной из форм неассоциативного обучения, которое не требует непременно совпадения (ассоциации) внешних сигналов с деятельностью организма. Неассоциативное обучение заключается в ослаблении или усилении реакции при повторных предъявлениях раздражителя без образования временной связи и базируется на присущем центральной нервной системе свойстве пластичности, которая проявляется в способности изменять реакцию на многократно повторяющийся раздражитель. Пластичность может иметь разную направленность: чувствительность к раздражителю может повышаться — это явление называется сенсбилизацией или снижаться — тогда говорят о привыкании [11, 12].

В настоящее время показано, что основные когнитивные процессы могут функционировать и во сне [6, 8, 13]. Предполагают, что основное отличие информационных процессов в состоянии бодрствования и во сне заключается в том, что во сне эти процессы реализуются автоматически — без контроля сознания. Большинство результатов в этой области получено с помощью метода вызванных потенциалов, разные компоненты которого отражают функционирование разных информационных процессов как в бодрствовании, так и во сне [5, 6, 8]. По существующим представлениям анализ информации от внешней среды на подсознательном уровне продолжается и во сне [8], так как существует необходимость непрерывной оценки биологической значимости раздражителей от внешней среды. При появлении значимых раздражителей (сигнал опасности, крик ребенка и т. д.) надо проснуться, но, с другой стороны, следует тормозить активирующие реакции на незначимые раздражители и продолжать спать [7]. Для анализа динамики информационных процессов в бодрствовании и во сне наиболее адекватным методом является анализ вызванных потенциалов (ВП), причем последовательные компоненты ВП отражают последовательные этапы обработки информации. Ранние (экзогенные) компоненты ВП определяются физическими характеристиками стимула, а поздние (эндогенные) компоненты ВП более вари-

бельны и связаны со значимостью раздражителей и с изменением функционального состояния организма. Вследствие этого, ВП разных модальностей продолжают регистрироваться и во сне, а для глубоких стадий сна характерно появление очень поздних компонентов [1, 5, 6, 8]. Для слуховых ВП в третьей стадии сна характерны поздние компоненты с латентностью в диапазоне 80—300 мс, негативный компонент с латентностью 350 — 550 мс и позитивный компонент с латентностью 900—1000 мс [1, 5, 8]. Предполагают, что появление таких поздних компонентов связано с удлинением времени переработки информации во сне [8]. В работе [6] показано, что регистрация слуховых ВП во сне возможна даже при околороговой громкости звуковых стимулов.

Разные аспекты процесса привыкания (габитуации) в состоянии бодрствования по показателем ВП исследованы многими авторами [2], однако во сне этот феномен исследован в меньшей степени [5, 14]. Анализ ВП в дельта-сне затрудняется вариабельностью параметров ВП, связанной с зависимостью характеристик ВП от фазы высокоамплитудной дельта-волны ЭЭГ в момент стимуляции [9], что может быть нивелировано при большом количестве усреднений ВП от группы испытуемых [5, 14].

Целью настоящего исследования была проверка предположения о том, что пачечная ритмическая стимуляция во время медленноволновой стадии сна будет вызывать габитуацию соматосенсорных ВП на подпороговую унилатеральную электрокожную ритмическую стимуляцию предплечья руки во время медленноволновой стадии дневного сна с параметрами, использованными в нашей работе [3]. Проведенное исследование подтвердило это предположение, наблюдалось достоверное уменьшение амплитуды всех компонентов СВП к концу пачки, это позволяет предполагать, что эффективность влияния ритмической стимуляции на качество сна может зависеть от характера пластических перестроек, связанных с простейшей формой неассоциативного обучения — привыканием.

## МЕТОДИКА

В исследовании приняли участие 18 человек в возрасте от 19 до 25 лет (11 мужчин и 7 женщин). При наборе участников проводилось устное анкетирование с целью определить степень соответствия следующим требованиям: способность засыпать днем, отсутствие психических заболеваний, черепно-мозговых травм и заболеваний ЦНС. За сутки перед участием в эксперименте им рекомендовали воздержаться от употребления алкоголя, кофе и чая, а также избегать нарушений привычного режима сна и бодрствования. Перед началом опыта испытуемые были осведомлены о предмете и процедуре исследования и подтверждали свое добровольное участие подписанием Информированного согласия. Протоколы экспериментов одобрены этической комиссией ИВНД и НФ РАН.

*Регистрация данных.* Эксперименты начинались в послеобеденное время. Для регистрации электрической активности использовали многоканальный компьютерный полиграф SAGURA фирмы «МКЕ Medizintechnik GmbH» (Германия). Электроэнцефалограмму (ЭЭГ) регистрировали от 3 пар отведений F3, F4, C3, C4, O1, O2 (по международной системе 10—20), фильтр высоких частот — 35 Гц, постоянная времени — 0.3 Гц, частота дискретизации при регистрации ЭЭГ составляла 200 Гц. Дополнительно регистрировали электроокулограмму и электромиограмму. Для всех отведений электрической активности использовали монополярную регистрацию, референтным электродом служил усредненный потенциал от двух электродов, установленных билатерально на мастоидных костях черепа. Стимулирующие электроды устанавливались в районе срединного нерва на правом предплечье в 2—3 см от запястья. После установки электродов определялся порог чувствительности к электрокожной стимуляции импульсам длительностью 50 мс, сила тока варьировала в диапазоне 20—600 мкА. В экспе-

рименте использовалась сила тока величиной 80 % от порога индивидуальной чувствительности. Стимуляция осуществлялась с помощью программируемого электростимулятора, производства фирмы «НЕЙРОКОМ». Для регистрации ЭЭГ и стимуляции руки использовали позолоченные чашечковые электроды и электродную пасту фирмы Grass (США). После крепления электродов следовал дневной сон, продолжавшийся 1 ч. Испытуемые спали в отдельной звукоизолированной комнате, оборудованной кушеткой и кондиционером.

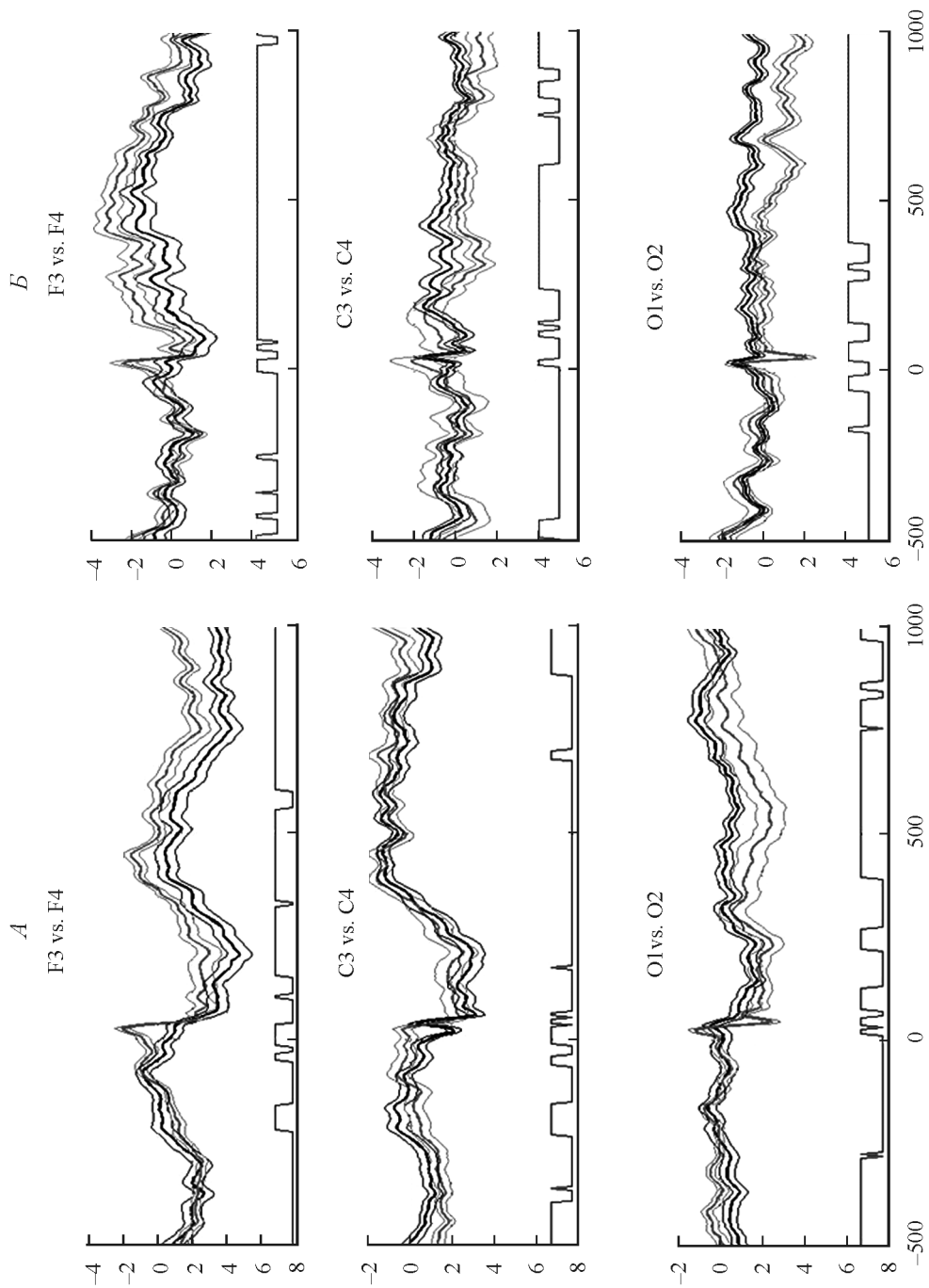
*Процедура стимуляции.* Экспериментатор находился в отдельной комнате и, сидя перед экраном монитора, визуально определял появление 3-й стадии сна (согласно международным критериям AASM). Программное обеспечение полиграфа автоматически определяло количество дельта-волн в 30-секундной эпохе — индекс дельта-ритма — и высвечивало его значение на экране монитора. Когда значения этого индекса превышали 20 %, экспериментатор включал программу стимуляции, а при его значениях менее 20 % — выключал стимуляцию. Программа стимуляции подавала 30-секундные пачки из 30 импульсов с частотой 1 Гц с 30-секундной паузой между отдельными пачками. Каждый испытуемый в течение эксперимента получал не менее 8 пачек стимуляции ( $n = 240$ ), в среднем — 25 пачек ( $n = 750$ ) в зависимости от длительности 3-й стадии сна.

*Анализ данных.* При анализе данных на предварительном этапе визуально определялись участки с артефактами, которые исключались из записи. Для анализа соматосенсорных ВП (СВП) использовали данные от 16 испытуемых. При анализе СВП проводили селективное усреднение СВП для всех 6 отведений ЭЭГ, отдельно суммировали СВП из начала и конца 30-секундной пачки из 30 стимулов: 1) от первых 3 стимулов пачки и 2) для 3 стимулов из конца пачки. Вначале проводили суммацию СВП для этих отведений индивидуально у отдельных испытуемых, а затем проводили усреднение СВП для всех испытуемых ( $n = 16$ ) путем усреднения СВП для отдельных испытуемых. При усреднении СВП для каждого отведения (как для отдельных испытуемых, так и для всех испытуемых), для каждой точки СВП, соответствующей частоте дискретизации сигнала 200 Гц, получали среднее значение и среднеквадратичное отклонение. При групповом усреднении для всех испытуемых использовали средние значения для индивидуальных испытуемых. После этого проводили статистический анализ различий между 3 парами СВП для симметричных отведений (F3 и F4; C3 и C4; O1 и O2) и для начала пачки — для первых 3 стимулов на первые 3 стимула и на 3 последних стимула в серии из 30 стимулов (рис. 1). А также сравнивались СВП для каждого из 6 отведений ЭЭГ от первых 3 стимулов из начала серии и 3 последних стимула в серии (рис. 2). Для определения достоверности различий использовали  $t$ -критерий Стьюдента, это давало возможность определить временные интервалы от начала стимула, на которых СВП достоверно отличались. Эти два вида анализа проводили индивидуально для отдельных испытуемых и по группе — для всех испытуемых.

Программы анализа и графического представления данных были реализованы с помощью программ MatLab 7.12

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ответ на подпороговую электрокожную ритмическую стимуляцию предплечья руки во время медленноволновой стадии дневного сна были зарегистрированы СВП. Анализ усредненных СВП у отдельных испытуемых на слабую подпороговую стимуляцию показал большую интериндивидуальную вариабельность формы СВП. Поэтому на рис. 1 приведены данные только группового усреднения СВП для всех испытуемых, отдельно для первых 3 стимулов из начала и последних 3 импульсов из 30 стимулов пачки. Видно, что наиболее выраженные поздние компоненты СВП были зарегистрированы в левом полушарии



мозга, контралатеральном к стимулируемой правой руке. Причем выраженность компонентов СВП уменьшалась от фронтального отведения ЭЭГ к затылочному. В контралатеральном (правом) полушарии во фронтальном и центральном отведении (F3 и C3) СВП имели достоверно большую амплитуду (рис. 1), чем в ипсилатеральном полушарии (F4 и C4). Во фронтальном отведении F3 конфигурация СВП была наиболее выражена и можно было выделить три последовательных длиннолатентных компонента: первый позитивный компонент с латентностью в диапазоне 100—200 мс, негативный компонент с латентностью 300—600 мс и второй позитивный компонент в диапазоне 750—9000 мс. В центральном отведении C3 амплитуда этих компонентов уменьшалась, но они были также хорошо различимы, причем следует отметить их большое сходство в обоих полушариях по сравнению с фронтальным отведением F3. В затылочном отведении O1 амплитуда компонентов СВП уменьшилась и изменилась общая конфигурация СВП, сохранился только первый позитивный компонент с латентностью в диапазоне 100—200 мс (рис. 1, 2).

Амплитуда СВП, усредненных для последних 3 импульсов из конца пачки из 30 стимулов, была достоверно меньше, чем для первых трех СВП из начала пачки (рис. 1, 2). Причем форма СВП из конца пачки имела сходство с СВП из начала пачки только для лобных отведений F3 и F4, а для центральных и затылочных компонентов форма этих СВП значительно изменялась, что хорошо видно на рис. 2, на котором приведены СВП для отдельных отведений, наложенные друг на друга. На рис. 2 приведен график для значений достоверности различий средних значений для каждой точки, на котором видно, что амплитуда СВП на первые три стимула достоверно больше, чем на последние три стимула пачки. В лобных отведениях F3 и F4 СВП достоверно отличались на протяжении всех 1000 мс усреднения для обоих полушарий, для C3 и C4 наибольшие достоверные различия наблюдались для первого позитивного компонента с латентностью в диапазоне 100—200 мс, а для затылочных отведений O1, O2 различия были достоверны для первых двух компонент СВП в диапазоне 100—700 мс.

Следует отметить, что отклонения в диапазоне от 0 до 50 мс являются артефактами от электрической стимуляции нефизиологического происхождения.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наличие выраженных длиннолатентных компонентов соматосенсорного ВП в ответ на подпороговую электрокожную стимуляцию во время третьей стадии сна показывает, что информация о слабой соматосенсорной стимуляции воспринимается мозгом и в третьей (самой глубокой) стадии сна. Известно, что конфигурация длиннолатентных компонентов ВП для разных модальностей значительно отличается от формы ВП при бодрствовании, что объясняют замедлением процессов обработки афферентной информации во сне [8]. Полученное в нашем исследовании уменьшение амплитуды СВП от начала к концу пачки стимулов можно рассматривать как показатель процесса привыкания (габитуации) на ритмическую стимуляцию, сходную с аналогичным феноменом, наблюдаемым

Рис. 1. Статистический анализ вызванных потенциалов, усредненных по группе испытуемых ( $n = 16$ ) для трех пар симметричных отведений (F3vs. F4; C3vs. C4; O1vs. O2).

*A* — первые 3 стимула из начала пачки по 30 стимулов; *B* — последние 3 стимула из конца пачки. *Черная линия* — левая сторона (F3, C3, O1), *серая линия* — правая сторона (F4, C4, O2). Для каждого усредненного ВП приведены три графика: средняя линия показывает средние значения, а линии сверху и внизу — среднеквадратичное отклонение в каждой точке. Под каждой парой ВП график достоверности различий по *t*-критерию Стьюдента, достоверные различия ( $p = 0.01$ ) отклонения вверх. *Ордината* — значения в мкВ, негативность — вверх от нулевой линии, *абсцисса* — время в мс. 0 — момент электрокожной стимуляции.

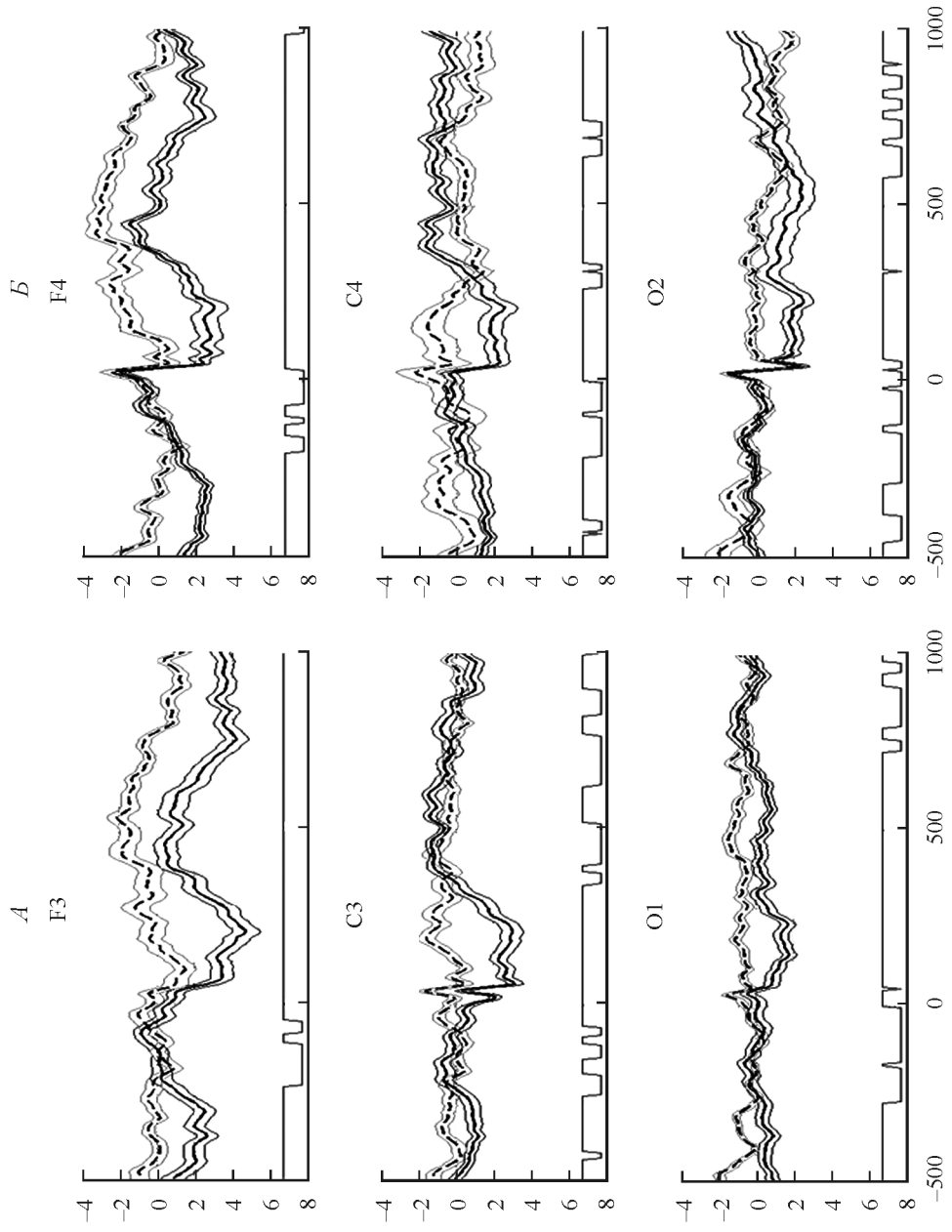


Рис. 2. Статистический анализ вызванных потенциалов, усредненных по группе испытуемых ( $n = 16$ ) для 6 отведений ЭЭГ: F3, F4, C3, C4, O1, O2.

Для каждого отведения приведены наложенные селективно усредненные ВП: *сплошная линия* — первые 3 стимула из начала пачки по 30 стимулов; *штриховая линия* — последние 3 стимула из конца пачки. Для каждой пары ВП указано точка отведения: F3, F4, C3, C4, O1, O2. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

в бодрствующем состоянии [5]. В состоянии бодрствования габитуацию ВП рассматривают как показатель процесса привыкания, вызываемый потерей значимости предъявляемого раздражителя и относят к одной из форм неассоциативного обучения. Следуя этой логики, наши результаты о снижении амплитуды СВП к концу пачки подпороговых электрокожных стимулов можно расценивать как потерю значимости этой стимуляции во сне в результате привыкания [7]. Следовательно, полученный результат позволяет высказать предположения о наличии в третьей стадии сна простейшей формы неассоциативного стимул-зависимого обучения, каким является привыкание [11, 12].

Чтобы подтвердить это предположение в последующих исследованиях следует на одних и тех же испытуемых сравнить габитуацию СВП в бодрствующем состоянии и на разных стадиях сна в ответ на ритмическую электрокожную стимуляцию с различными параметрами интенсивности и частоты предъявления стимулов, как это было сделано в работах с надпорогой аудиостимуляцией во время сна [5]. Полученный результат о возможности пластических перестроек в третьей стадии сна может быть полезен для дальнейшей разработки методологии воздействия на качество сна путем низкочастотной подпороговой электрокожной стимуляции, показанной в нашем предыдущем исследовании [3].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При подпороговой электрокожной пачечной ритмической (1 ГЦ) стимуляции во время медленноволновой стадии дневного сна в соматосенсорных ВП, усредненных по группе испытуемых, можно выделить три длиннолатентных компонента: первый позитивный компонент в диапазоне 100—200 мс, негативный компонент в диапазоне 300—600 мс и второй позитивный компонент в диапазоне 750—9000 мс. Эти компоненты наиболее выражены во фронтальном отведении в полушарии, контралатеральном к стороне стимуляции.

Сравнение СВП, усредненных из начала и конца пачки стимулов показало достоверное уменьшение амплитуды всех компонентов СВП к концу пачки для всех шести отведений фронтальной, центральной и затылочной областей мозга, что можно рассматривать как показатель процесса привыкания СВП в третьей стадии сна.

Работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, проект № 15-06-10909а.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] *Дорохов В. Б., Вербицкая Ю. С.* Динамика компонентов слуховых длиннолатентных вызванных потенциалов на разных стадиях медленноволнового сна. Журн. высш. нерв. деятельности. 55 (1): 29 — 38. 2005.

[2] *Вербицкий Е. В., Топчий И. А.* Габитуация вызванных потенциалов у лиц с высокой, умеренной и низкой тревожностью. Журн. высш. нерв. деятельности. 55 (4): 514—517. 2005.

[3] *Индурский П. А., Маркелов В. В., Шахнарович В. М., Дорохов В. Б.* Низкочастотная электрокожная стимуляция кисти руки во время медленноволновой стадии ночного сна: физиологические и терапевтические эффекты. Физиология человека. 399 (6): 91—105. 2013.

[4] *Соколов Е. Н.* Восприятие и условный рефлекс. М. Изд-во МГУ. 1958.

[5] *Campbell K. I., Michaud D. S., Keith S. E., Muller-Gass A., Wiebe S.* Event-related potential measures of the disruptive effects of trains of auditory stimuli during waking and sleeping states. J. Sleep Res. 14 (4): 347—357. 2005.

[6] *Campbell K. I., Muller-Gass A.* The extent of processing of near-hearing threshold stimuli during natural sleep. Sleep. 34 (9): 1243—1249. 2011.



- [7] *Firth H.* Habituation during sleep. *Psychophysiology*. 10 (1): 43—51. 1973.
- [8] *Ibáñez A. M., Martín R. S., Hurtado E., López V.* ERPs studies of cognitive processing during sleep. *Int. J. Psychol.* 44 (4): 290—304. 2009.
- [9] *Massimini M., Rosanova M., Mariotti M.* EEG slow (1 Hz) waves are associated with nonstationarity of thalamo-cortical sensory processing in the sleeping human. *J. Neurophysiol.* 89 (3): 1205—1213. 2003.
- [10] *Ngo H. V., Claussen J. C., Born J., Molle M.* Induction of slow oscillations by rhythmic acoustic stimulation. *J. Sleep Res.* 22 (1): 22—31. 2013.
- [11] *Poon C. S., Young D. L.* Nonassociative learning as gated neural integrator and differentiator in stimulus-response pathways. *Behav. Brain Funct.* 2: 29. 2006.
- [12] *Thompson R. F., Groves P. M., Teyler T. J., Roemer R. A.* A dual-process theory of habituation: theory and behavior. In: Peeke HVS, Herz MJ, editor. *Habituation*. Vol. 1. New York. Acad. Press. 239—271. 1973.
- [13] *Tononi G., Cirelli C.* Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*. 81 (1): 12—34. 2014.
- [14] *van Sweden B. I., van Dijk J. G., Caekebeke J. F.* Auditory information processing in sleep: habituation to repetitive stimuli. *Neuropsychobiology*. 30 (2—3): 143—147. 1994.

Поступила 23 XI 2016  
После доработки 7 III 2017