

УДК 616.39

НИЗКОЧАСТОТНАЯ ЭЛЕКТРОКОЖНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ КИСТИ РУКИ ВО ВРЕМЯ МЕДЛЕННОВОЛНОВОЙ СТАДИИ НОЧНОГО СНА: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

© 2013 г. П. А. Индурский¹, В. В. Маркелов¹, В. М. Шахнарвич¹, В. Б. Дорохов²

¹ЗАО “НЕЙРОКОМ”,

²ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

Поступила в редакцию 17.05.2013 г.

Медленноволновая корковая ЭЭГ-активность (МВА) в Δ -диапазоне (0.5–4.0 Гц) наиболее выражена в глубокую, медленноволновую стадию сна, ее мощность зависит от длительности предшествующего бодрствования, является показателем гомеостаза и считается наиболее важной стадией для реализации восстановительных функций сна. Показана возможность воздействия на характеристики ночного сна путем ритмической (0.8–1.2 Гц) подпороговой электрокожной стимуляции кисти руки во время третьей стадии при появлении МВА ЭЭГ: 1-я ночь – адаптационная, 2-я ночь – контрольная, 3-я и 4-я – со стимуляцией во время “дельта-стадии” сна. Стимуляция вызывала достоверное увеличение средней продолжительности дельта-сна и мощности МВА (у 11 из 16 испытуемых), а также улучшение самочувствия и настроения у испытуемых с пониженным эмоциональным тонусом.

Предполагается, что полученный результат обусловлен функционированием гипотетического механизма, направленного на сохранность и углубление сна, и противодействующего активирующим, пробуждающим влияниям афферентной стимуляции. Полученные результаты могут иметь значение как для понимания физиологических механизмов сна, так и для разработки метода нефармакологической терапии нарушений сна

Ключевые слова: медленноволновой сон, дельта-волны ЭЭГ, электрокожная стимуляция, субъективная оценка сна, физиологические и терапевтические эффекты.

DOI: 10.7868/S0131164613060064

Наличие качественного ночного сна является необходимым условием эффективного выполнения дневной деятельности. Сон состоит из двух основных фаз: обычного (медленного) и парадоксального (быстрого) сна, имеющих разные механизмы и вместе составляющих один ночной полтора-часовой цикл. Согласно международной классификации А. Рехтшаффена и А. Кале [1], ночной сон подразделяется на 4 стадии: 1, 2 – “легкий сон” и 3, 4 – “глубокий” сон. Для 3 и 4 стадий сна характерно наличие высокоамплитудной медленноволновой активности (МВА) ЭЭГ в Δ -диапазоне 0.5–4.0 Гц, поэтому эти стадии еще называют медленноволновыми стадиями сна (МВС) или дельта-сном по наличию доминирующего Δ -ритма. В последних рекомендациях Американской ассоциации медицины сна (AASM) 2007 г. 3-ю и 4-ю стадии объединили в общую 3-ю стадию [2]. Глубокий дельта-сон считается наиболее важной стадией для реализации восстановительных функций сна и определяет качество сна. Хорошо известно, что регуляция

сна подчиняется гомеостатическим принципам – удлинение бодрствования, сопровождающееся лишением сна, вызывает увеличение продолжительности последующего медленноволнового сна [3, 4].

Циклы сна неодинаковы по своей структуре. В первую половину ночи преобладает глубокий дельта-сон. В первых двух циклах сна амплитуда Δ -волн наибольшая, а затем начинается ее постепенное снижение, с достижением к концу ночи наименьших значений, что расценивается как уменьшение потребности во сне. Во второй половине ночи доминирует легкий сон (стадия 2) и удлиняется фаза парадоксального сна [5].

Гомеостатическая роль дельта-сна подтверждается данными о локальном характере его регуляции. После депривации сна во время восстановительного ночного сна амплитуда медленных Δ -волн максимальна в лобных отделах коры, участвующей почти во всех видах высших психических функций [6–9]. Более наглядная аргумен-

тация локальной регуляции дельта-сна получена в работах, где показано, что наибольшая амплитуда Δ -волн наблюдается в корковых областях, которые были в наибольшей степени активированы во время бодрствования. Например, интенсивная стимуляция правой руки во время бодрствования проявлялась во время сна усилением Δ -ритма в корковой проекции соматосенсорной коры левого полушария [9]. И наоборот – иммобилизация руки приводила к снижению мощности Δ -ритма в ее корковой проекции [10].

Гомеостатическая функция медленного сна подтверждена и в экспериментах с изменением циркадианных ритмов. Установлено, что многие показатели сна чувствительны к изменениям циркадианных ритмов, но длительность медленного сна определялась только временем предшествующего бодрствования, независимо от циркадианной фазы [11].

Таким образом, необходимость дельта-сна определяется его гомеостатической функцией – во время этой глубокой стадии сна реализуется множество важных физиологических процессов, нарушение которых вызывает различного рода патологии [12–16]. В последние годы во многих работах показано участие медленного сна в процессах, связанных с обучением и консолидацией декларативной памяти [17, 18]. Популярна гипотеза Тонони [19], что влияние сна на процессы консолидации памяти связано с пластическими перестройками, когда состояние бодрствования приводит к увеличению синаптической активации, а сон необходим для восстановления синаптического гомеостаза. Гипотеза имеет значение для понимания последствий лишения сна и для разработки новых диагностических и терапевтических подходов к лечению нарушений сна и нервно-психических расстройств.

Диапазон расстройств сна чрезвычайно широк. Они начинаются с обычных недосыпаний и/или нарушений биоритма. Такие расстройства имеют множество причин и, если ими пренебрегать, ведут к соматическим и психосоматическим заболеваниям. При недостаточности или функциональных нарушениях медленноволновой стадии сна испытываемые после пробуждения чувствуют себя физически разбитыми, сон не приносит им ощущения бодрости [20], а память значительно ухудшается [21].

Однако, имеются данные, что длительность дельта-сна имеет большую межиндивидуальную вариабельность, связанную с полом, возрастом и генетическими факторами. Возникает вопрос: какова функциональная роль медленного сна, могут ли эти межиндивидуальные различия в длительности медленного сна отражаться на ка-

честве сна и влиять на эффективность деятельности в последующем бодрствующем состоянии [13, 22, 23].

Особое место в медицине сна занимают нелекарственные методы терапии. В настоящее время арсенал нефармакологических методов лечения патологий сна довольно широк. Американская академия медицины сна [24] выделяет следующие приемы: 1) обучение гигиене сна, 2) инструктирование по контролю за внешними стимулами, 3) рекомендации по режиму и ограничению сна, 4) обучение основам хронотерапии, 5) практические занятия методом “парадоксальных намерений” на устранение бессонницы, 6) многокомпонентная когнитивно-поведенческая терапия, 7) обучение прогрессивной мышечной релаксации, 8) разнообразные виды сенсорной терапии, 9) тренировки методом биоуправления функциями с обратной связью.

Первые семь методов основаны на выработке у пациентов поведенческих навыков для устранения расстройств сна и имеют неспецифический характер, оказывая влияния на сон в целом. Ко второй категории относятся инструментальные методы воздействия (8 и 9 методы), основанные на использовании различных технических приемов для направленной регуляции и индукции нормального сна. Сравнительный анализ нефармакологических методов коррекции сна показывает, что инструментальные методы более эффективны по сравнению с поведенческими методами [25].

Примером сенсорной терапии может служить воздействие подпороговым прерывистым воздействием низкоинтенсивного электромагнитного поля 27.12 МГц, которое способствовало сокращению латентного периода наступления 2-й стадии сна и увеличению ее длительности [26]. В ряде работ показана возможность использования различных методов релаксации, как чисто поведенческих, так и с использованием биологической обратной связи от различных физиологических функций: дыхания, тонуса мышц, частоты сердечных сокращений, температуры тела [27]. Особую группу методов инструментальной регуляции и коррекции сна составляют методы, основанные на показателях электрической активности мозга [28]. За рубежом определенную популярность приобрели методы синхронизации мозговых волн (**Brain Wave synchronization**) или аудиовизуального вовлечения (**Audio-Visual entrainment**), основанные на низкочастотных сенсорных воздействиях с частотой, совпадающей с ритмами ЭЭГ. В отечественной литературе методы аудиовизуальной стимуляции относят к разряду резонансных воздействий, основанных на частотном взаимодействии афферентной сти-

муляции с собственными эндогенными ритмическими процессами мозга, отражающимися в ритмах ЭЭГ [27]. Вариантом такого воздействия является “музыка мозга”, основанная на трансформации ритмов ЭЭГ ночного сна в музыкальную последовательность с последующим прослушиванием ее отдельных фрагментов этим же пациентом перед сном, что в некоторых случаях способствует сокращению времени засыпания и увеличивает длительность сна [29, 30].

В недавних исследованиях показана возможность воздействия на МВА ночного сна путем центральной стимуляции мозга с использованием в качестве триггера для запуска стимуляции высокоамплитудных Δ -волн при их появлении во время медленноволновой стадии (МВС) сна. Для стимуляции мозга использовали транскраниальную магнитную стимуляцию [31], транскраниальную стимуляцию постоянным [32, 33] или импульсным током [34], а также на животных – интракраниальную электрическую стимуляцию [35]. Низкочастотная акустическая стимуляция во время медленноволнового сна также оказалась эффективна для усиления МВА [36], причем стимуляция до наступления сна, наоборот, удлиняла латентный период наступления сна, что показывает зависимость эффективности стимуляции от функционального состояния мозга. В последующей работе эти авторы [37] применили подход, используемый в исследованиях с обратной биологической связью – подача акустической стимуляции была синхронизирована с фазой медленных Δ -волн. Показано [37], что только синхронизированная стимуляция усиливала медленноволновую активность и улучшала консолидацию декларативной памяти, а стимуляция, несинхронизированная с фазами Δ -волн, оказалась неэффективной.

Таким образом, результаты рассмотренных работ [31–37] показывают, что с помощью центральной и периферической стимуляции во время медленноволновой стадии сна можно вызвать усиление МВА, что сопровождается процессами, улучшающими консолидацию и воспроизведение декларативной памяти. В то время, как селективная депривация дельта-сна в ночь перед последующим обучением, наоборот, ухудшала обучаемость и последующую сохранность памятных следов [38]. Эти результаты подтверждают существующие представления об участии МВС сна в процессах консолидации и воспроизведения памяти [18, 19].

Предпосылкой настоящих исследований был выявленный нами факт наличия тесной связи динамических состояний при клинических формах депрессий и неврозов с полноценностью структу-

ры сна. В частности, в случаях спонтанно восстановленной структуры сна настроение пациентов утром существенно улучшалось по сравнению с состоянием перед сном [39, 40].

Целью настоящей работы было исследование возможности улучшения качества сна по физиологическим показателям и, особенно, эффективности воздействия на дельта-сон низкочастотной (0.8–1.2 Гц) электрокожной стимуляции во время медленноволновой стадии ночного сна. Проводился также анализ терапевтических эффектов стимуляции, оцениваемых субъективно с использованием опросника САИ (самочувствие, активность, настроение), у испытуемых со сниженным эмоциональным тонусом и нарушениями сна. Предварительные результаты исследования были опубликованы ранее [41].

МЕТОДИКА

В исследовании приняли участие 16 человек (9 мужчин и 7 женщин), в возрасте от 30 до 60 лет. Для более выраженных терапевтических эффектов стимуляции отбирались люди с небольшими инсомническими нарушениями сна: со сниженным эмоциональным тонусом и жалобами на нарушения ночного сна. Все испытуемые были предупреждены об условиях исследования и дали письменное информированное согласие на участие в нем, в соответствии с Хельсинкской декларацией, нормами российского и международного права. Исследование было одобрено Комиссией по этике ЗАО “НЕЙРОКОМ”.

Регистрация данных. С помощью многоканального полисомнографа SAGURA (Германия) проводили регистрацию полисомнограммы: электроэнцефалограммы от 8 электродов, расположенных по международной системе 10–20 (Fp_1 , Fp_2 , C_3 , C_4 , T_7 , T_8 , O_1 , O_2); электроокулограммы (ЭОГ) горизонтальных движений глаз (электроды располагались у наружных углов глазных щелей); электромиограммы (ЭМГ) подбородочных мышц, а также пневмограммы дыхания (пьезодатчик с ремнем). Референтным электродом служили объединенные мастоидные электроды (A1 и A2). Для регистрации использовали золоченые чашечковые электроды и клеящийся электродный гель фирмы “Grass” (США). Частота квантования сигналов – 200 Гц, разрядность аналогоцифрового преобразователя – 12 бит.

Для биполярной электрокожной стимуляции использовали такие же электроды, что и для регистрации ЭЭГ. Электроды устанавливали на внутренней стороне ладони правой руки испытуемого. Частота стимуляции находилась в диапазоне 0.8–1.2 Гц и подбиралась с учетом индивидуальных особенностей частоты Δ -ритма испытуемого.

Сила тока составляла 80% от величины ощущаемого конкретным испытуемым тока в бодрствовании, и при этом она не превышала 100 мкА. Длительность импульсов находилась в пределах 100–300 мс. Эффективность параметров стимуляции проверялась с помощью регистрации вызванных потенциалов в отведениях Fp_1 и Fp_2 .

Данная стимуляция автоматически включалась через 30 секунд после возникновения Δ -ритма ЭЭГ в 3–4 стадиях сна и выключалась в момент значительного снижения Δ -ритма. С целью точного включения и выключения стимуляции в дельта-стадии сна было разработано программно-электронное устройство, которое запускало стимуляцию при наступлении устойчивой последовательности Δ -волн и выключалось по ее завершении по типу обратной связи, что видно на рис. 1, Б. Величина амплитуд Δ -волн, пороговой для начала и окончания стимуляции, определялась программой в реальном времени.

Все испытуемые спали в лаборатории по 4 ночи подряд. Первая ночь – адаптационная, полисомнограмма регистрировалась, но ее результаты не учитывались при анализе. Вторая ночь – полное полисомнографическое исследование без стимуляции (фоновое исследование). В 3-ю и 4-ю ночи одновременно с полисомнографической регистрацией сна проводили стимуляцию. Электроды для подпороговой электростимуляции кисти руки устанавливались все 4 ночи. С испытуемым детали эксперимента не обсуждались и испытуемые не знали, в какие ночи применялась стимуляция.

В связи с техническими проблемами, возникшими в ходе ночной полисомнографической записи, в анализ вошли только ночи с безартефактной регистрацией. Таким образом, для анализа полисомнограммы были использованы отобранные записи 39 ночей: 16 фоновых записей (2 ночь) – без стимуляции, 23 записи – со стимуляцией (3 и 4 ночи), из которых 7 записей – повторные (4 ночь).

Анализ индивидуальных данных. Для анализа брались данные ЭЭГ, зарегистрированные только от лобного правого электрода Fp_1 . Спектральный анализ ЭЭГ проводился с использованием быстрого преобразования Фурье (программа SAGURA). Проводился спектральный анализ относительных и абсолютных изменений мощности Δ -волн в каждой эпохе (30 секунд) первой половины ночного сна до и после стимуляции в дельта-сне отдельно для каждого из 16 испытуемых. Для анализа отбирались наиболее четкие и выраженные записи дельта-сна первой половины ночи (1-го или 2-го цикла) до и после стимуляции, причем для одного испытуемого брались показатели одних и тех же циклов. Относительная мощность ЭЭГ рассчиты-

валась как отношение мощности в Δ -диапазоне 0.5–2.0 Гц к общей величине мощности ЭЭГ в диапазоне 0.5–30 Гц.

Сравнительный анализ осуществлялся с использованием T -критерия, STATISTICA 7. Для проверки нормальности распределения использовался тест Шапиро–Уилкса.

Анализ суммарных данных. Для количественного анализа структуры ночного сна были использованы следующие показатели: Эфф. сна, % – относительная эффективность сна (отношение времени реального сна к времени пребывания в постели); ЛПМВС – латентный период медленноволнового сна; МВС% – относительная длительность медленноволнового сна; МВС – абсолютная длительность медленноволнового сна; МВС(1–4) – длительность МВС в 4-х последовательных циклах сна; ЛПБС – латентный период быстрого сна; БС% – относительная величина быстрого сна; БС(1–4) – длительность быстрого сна в 4-х последовательных циклах сна; БДГ(1–4) – интенсивность быстрых движений глаз (среднее количество быстрых движений глаз за 1 минуту) в 4-х циклах быстрого сна; Пробуждения % – относительная длительность пробуждений в ночном сне; Пробуждения – суммарная длительность пробуждений в ночном сне.

Суммарные данные общих параметров сна подвергались статистическому анализу по U -критерию Манна–Уитни с использованием программного пакета STATISTICA 7.

Тестирование качества сна. Для субъективной оценки сна в ночах без и со стимуляцией проводилось тестирование испытуемых по опроснику САН (самочувствие, активность, настроение) [41], который предъявлялся испытуемым перед сном и после сна.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сравнение эффектов стимуляции в ночах со стимуляцией и без стимуляции показало, что стимуляция улучшала качество сна, как по объективным показателям полисомнограммы сна, так и по субъективным показателям – улучшалась субъективная оценка сна по опроснику САН. Количественные данные приведены в таблицах 1–4.

Из табл. 1 видно, что электрокожная стимуляция кисти рук во время 3, 4 стадий сна вызывала увеличение средней длительности этих стадий сна в первом и втором циклах сна (МВС1, МВС2), по сравнению с контрольной ночью без стимуляции. В первом цикле это увеличение проявлялось в виде тенденции (МВС1), а во втором цикле (МВС2) увеличение длительности было достоверно. В тре-

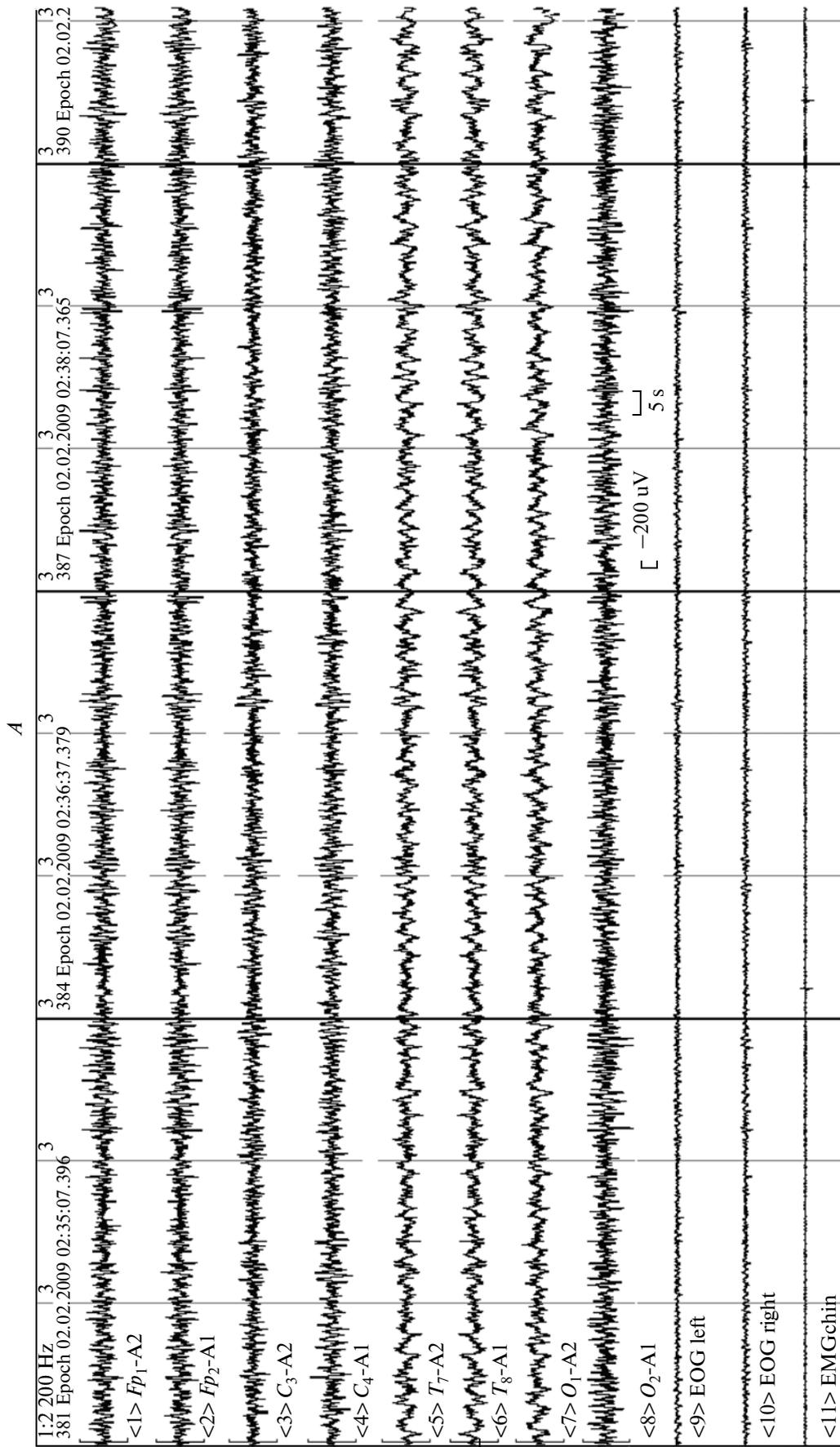


Рис. 1. Полисомнограммы испытуемого М. В. для двух ночей. *А, Б* – эпохи с дельта-сном, *А* – без стимуляции; *Б* – со стимуляцией. Вертикальные линии – отметки электрических стимулов в стимуляционных пачках импульсов в 3–4 стадиях сна. Видно возрастание амплитуды Δ -волн ЭЭГ при стимуляции, особенно в лобных отведениях (Fp_1 и Fp_2). По оси абсцисс (вверху) – время и номера эпох по 30 секунд, по оси ординат сверху вниз каналы полисомнограммы: 1–8 ЭЭГ; 9, 10 – ЭОГ; 11 – ЭМГ; 12 – дыхание, на каналах ЭЭГ (1–8) вертикальная скобка (слева) – калибровка амплитуды 200 мкВ.

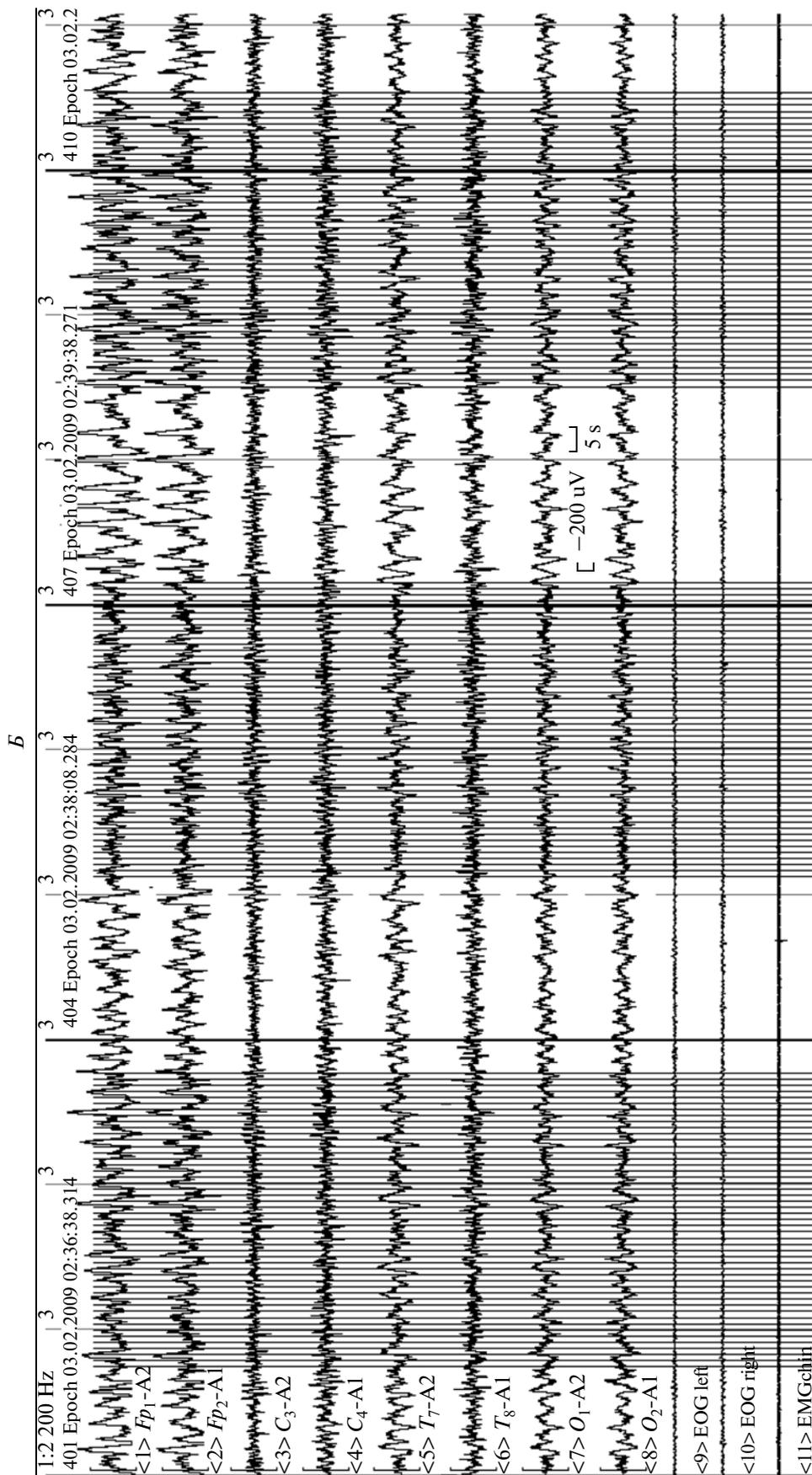


Рис. 1. Продолжение.

Таблица 1. Усредненные значения параметров сна в ночах без стимуляции (16 ночей) и со стимуляцией (23 ночи) в медленноволновой стадии сна (МВС) в последовательных 4 циклах сна

Параметр	Без стимуляции 16 ночей	Со стимуляцией 23 ночи	U-критерий Манна–Уитни
Эфф. сна, %	94.8 (6.2)	97.1 (4.5)	Тенденция $0.05 < p < 0.1$
Время записи, мин	448.1 (80.0)	439.0 (71.4)	
Время сна, мин	424.5 (77.7)	425.4 (74.9)	
Время засыпания, мин	26.0 (18.1)	24.0 (22.1)	
2-я фаза сна, %	45.0 (8.9)	42.9 (8.3)	
2-я фаза сна, мин	188.2 (40.4)	183.3 (51.7)	
ЛПМВС, мин	13.3 (8.8)	14.5 (16.8)	
МВС%	24.8 (13.1)	27.1 (10.3)	Тенденция $0.05 < p < 0.1$
МВС, мин	107.0 (53.8)	114.4 (47.1)	
МВС1, мин	55.1 (30.8)	56.5 (20.5)	
МВС2, мин	26.0 (16.8)	42.8 (26.1)	$p = 0.01$
МВС3, мин	25.2 (12.8)	15.6 (10.1)	Тенденция $0.05 < p < 0.1$
МВС4, мин	21.3 (16.4)	12.8 (13.8)	
ЛПБС, мин	125.5 (39.7)	97.1 (49.0)	
БС%	13.0 (6.6)	16.0 (5.6)	Тенденция $0.05 < p < 0.1$
БС, мин	58.5 (36.4)	68.5 (27.3)	Тенденция $0.05 < p < 0.1$
БС1, мин	12.2 (7.0)	11.0 (7.4)	
БС2, мин	12.7 (9.5)	18.0 (10.1)	Тенденция $0.05 < p < 0.1$
БС3, мин	23.5 (6.4)	19.9 (13.7)	
БС4, мин	24.2 (17.2)	25.3 (11.2)	
БДГ1	4.8 (6.0)	3.5 (4.2)	
БДГ2	3.8 (3.0)	4.2 (3.0)	Тенденция $0.05 < p < 0.1$
БДГ3	4.7 (4.5)	6.1 (3.2)	$p = 0.01$
БДГ4	2.9 (2.5)	8.8 (8.7)	$p = 0.05$
Пробуждения, %	5.3 (6.3)	2.9 (4.5)	
Пробуждения, мин	23.6 (28.8)	12.3 (17.9)	

Примечания: Эфф. сна, % – относительная эффективность сна (отношение времени реального сна к времени пребывания в постели); ЛПМВС – латентный период медленноволнового сна (МВС); МВС% – относительная длительность МВС; МВС – абсолютная длительность МВС; МВС(1–4) – длительность МВС в 4-х последовательных циклах сна; ЛПБС – латентный период быстрого сна; БС% – относительная величина быстрого сна; БС(1–4) – длительность быстрого сна в 4-х последовательных циклах сна; БДГ(1–4) – интенсивность быстрых движений глаз в 4-х циклах быстрого сна; Пробуждения, % – относительная длительность пробуждений в ночном сне; Пробуждения – суммарная длительность пробуждений в ночном сне.

Таблица 2. Индивидуальные показатели относительной средней мощности Δ -волн ЭЭГ в 3–4 стадиях ночного сна без и со стимуляцией для 16 испытуемых

Испытуемый, возраст, лет	Относительная средняя мощность Δ -волн					<i>T</i> -тест для независимых выборок
	Без стимуляции	Цикл	Число эпох	Со стимуляцией	Число эпох	
М.И., 30	42.6% \pm 5.2%	2	72	49.2% \pm 7.7%	103	$p < 0.00001$
Ш.Д., 30	56.8% \pm 0.5%	2	130	59.2% \pm 4.2%	120	$p < 0.00002$
Е.Т., 31	53.0% \pm 6.9%	2	114	56.0% \pm 5.7%	106	$p < 0.00004$
Л.Е., 42	52.0% \pm 4.3%	2	52	57.3% \pm 8.4%	46	$p < 0.0001$
Ш.Л., 39	42.4% \pm 5.1%	1	43	48.1% \pm 4.4%	45	$p < 0.0001$
М.В., 33	49.7% \pm 7.0%	2	101	53.3% \pm 7.0%	103	$p < 0.0003$
М.Р., 36	48.3% \pm 6.2%	2	99	53.3% \pm 4.9%	82	$p < 0.001$
Д.П., 34	52.0% \pm 4.1%	1	57	54.1% \pm 3.4%	82	$p < 0.001$
К.В., 58	41.5% \pm 4.5%	1	68	48.6% \pm 8.1%	105	$p < 0.001$
К.А., 31	49.6% \pm 4.8%	2	43	52.3% \pm 6.4%	54	$p < 0.02$
Г.В., 36	48.4% \pm 6.8%	1	62	53.0% \pm 6.6%	78	$p < 0.04$
С.Л., 50	39.4% \pm 4.2%	1	49	40.6% \pm 3.4%	78	Тенденция, $p < 0.06$
У.Б., 46 *	51.3% \pm 7.0%	2	72	52.0% \pm 4.2%	102	<i>ns</i>
С.Е., 46*	52.5% \pm 4.2%	2	59	52.0% \pm 6.0%	56	<i>ns</i>
А.И., 60*	54.5% \pm 5.8%	1	68	53.8% \pm 7.9%	80	<i>ns</i>
Д.Л., 60*	42.2% \pm 8.1%	1	60	41.0% \pm 5.9%	70	<i>ns</i>

* – недостоверные (*ns*) различия.

тнем и четвертом циклах сна (МВС3, МВС4) наблюдалась обратная тенденция – в ночах со стимуляцией длительность дельта-сна уменьшалась. То есть, до и после стимуляции средняя длительности МВС была почти одинаковой, а стимуляция вызывала перераспределение длительности увеличения МВС, в первых половине ночи она увеличилась, а во второй половине – уменьшилась. При этом в парадоксальном сне наблюдалась обратная картина – интенсивность быстрых движений глаз (БДГ) достоверно увеличивалась в третьем и четвертом циклах сна (БДГ3, БДГ4). Из табл. 1 также видно, что стимуляция вызывала, в виде тенден-

ции, уменьшение длительности и частоты пробуждений во сне.

Анализ индивидуальных показателей относительных и абсолютных изменений характеристик мощности Δ -волн под влиянием электростимуляции показал достоверное увеличение мощности ЭЭГ в Δ -диапазоне в 3–4 стадиях сна у большей части испытуемых. Причем показатель относительной мощности ЭЭГ оказался более чувствительным к стимуляции, по сравнению с абсолютной мощностью в Δ -диапазоне. Из табл. 2 видно, что стимуляция вызывала достоверное увеличе-

Таблица 3. Индивидуальные показатели абсолютной средней мощности Δ -волн ЭЭГ в 3–4 стадиях ночного сна без и со стимуляцией для 16 испытуемых

Испытуемый	Абсолютная средняя мощность Δ -волн				Т-тест для независимых выборок
	Без стимуляции \pm ст. дев., мкВ	Число эпох	Со стимуляцией \pm ст. дев., мкВ	Число эпох	
М. И.	130.8 \pm 35.1	72	147.9 \pm 29.3	103	$p < 0.006$
Ш. Д. *	175.9 \pm 31.2	130	179.2 \pm 35.8	120	<i>ns</i>
Е. Т.	119.1 \pm 33.9	114	141.2 \pm 37.5	106	$p < 0.00006$
Л. Е.	144.1 \pm 30.5	52	155.9 \pm 42.8	46	Тенденция, $p < 0.1$
Ш. Л.	79.6 \pm 18.1	43	113.6 \pm 48.1	45	$p < 0.0004$
М. В.	77.7 \pm 15.9	101	83.9 \pm 25.3	99	$p < 0.04$
М. Р.	84.4 \pm 34.3	99	103.9 \pm 53.2	62	$p < 0.005$
Д. П.	104.0 \pm 20.5	57	111.7 \pm 23.0	82	$p < 0.005$
К. В.*	109.3 \pm 18.0	68	112.4 \pm 19.4	105	<i>ns</i>
К. А.	111.3 \pm 27.4	43	124.6 \pm 20.2	54	$p < 0.007$
Г. В.	106.5 \pm 21.4	62	112.8 \pm 14.9	78	$p < 0.04$
С. Л.	63.7 \pm 20.0	49	97.3 \pm 14.1	78	$p < 0.000001$
У. Б.*	135.7 \pm 48.6	72	133.5 \pm 34.8	102	<i>ns</i>
С. Е.*	84.9 \pm 17.3	59	76.5 \pm 27.8	56	<i>ns</i>
А. И.**	193.4 \pm 60.6	68	171.9 \pm 37.6	76	$p < 0.01$
Д. Л. **	71.2 \pm 46.3	60	55.5 \pm 32.5	70	$p < 0.03$

* – недостоверные (*ns*) различия, ** – достоверное уменьшение мощности Δ -волн.

ние относительной средней мощности Δ -волн у 11 из 16 испытуемых (68.75%). Показатель абсолютной средней мощности Δ -волн в 3–4 стадиях ночного сна, как видно из табл. 3, достоверно увеличивался только у 9 испытуемых (56.25%). В табл. 2 данные испытуемых размещены по мере убывания значимости сравнительных показателей, а в табл. 3 – в той же последовательности, что и в табл. 2. В табл. 2 представлены значения отношений мощности Δ -волн к общему показателю мощности ЭЭГ в той же фазе дельта-сна, а в табл. 3 – абсолютные средние показатели мощности Δ -волн.

Для анализа субъективной оценки сна в ночах без и со стимуляцией проводилось тестирование испытуемых по опроснику САН (самочувствие, активность, настроение), который предъявлялся испытуемым перед сном и после сна. Результаты представлены в табл. 4.

Следует отметить, что утренняя субъективная оценка сна после ночей со стимуляцией не всегда была позитивной по сравнению с ночами без стимуляции, что определялось исходным состоянием испытуемого. Некоторые из них имели реальные нарушения сна, которые выражались высоким уровнем тревоги, трудностью засыпания, частыми пробуждениями и другими инсомническими признаками, а также причинами, связанными с возрастными изменениями.

Наряду с общим анализом субъективных оценок опроса САН был проведен относительный сравнительный анализ для каждого показателя субъективных оценок после ночей без и со стимуляцией. В расчет принимались только те показатели испытуемых, которые различались в сторону увеличения не менее чем на 0.5. Таким образом, утреннее состояние испытуемых после ночей без стимуляции по всем субъективным оценкам улучшалось у 30% испытуемых, в то время как после ночей со стимуляцией число положительных

Таблица 4. Субъективная оценка сна в ночах без и со стимуляцией. Усредненные результаты по опроснику САН и общее количество позитивных субъективных утренних оценок состояния (после ночного сна), по сравнению с оценками до начала сна (вечерние) в ночах без и со стимуляцией, выраженное в процентах

Опросник САН	САМОЧУВСТВИЕ		АКТИВНОСТЬ		НАСТРОЕНИЕ	
	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро
Без стимуляции	5.1 (1.0)	5.1 (0.8)	4.7 (0.8)	4.4 (1.1)	5.3 (0.8)	5.2 (0.8)
Со стимуляцией	4.8 (0.9)	5.5 (0.8)	4.5 (0.9)	4.9 (0.9)	5.0 (0.9)	5.9 (0.8)
Достоверность по <i>T</i> -критерию для зависимых выборок	$p < 0.002$		$p < 0.1$ (тенденция)		$p < 0.001$	

ответов увеличилось: в ощущении самочувствия (С) – у 56% испытуемых, по настроению (Н) – у 74% испытуемых, а для активности (А) это число оставалось без изменения – 30%.

Полученные результаты в графическом виде представлены на рисунках 1–3. На рис. 1 показаны фрагменты записи эпох в дельта-стадии сна двух последовательных ночей без стимуляции (ночь А) и со стимуляцией (ночь Б) во сне у испытуемого М. В. с высоким уровнем тревоги. Прямыми вертикальными линиями отмечены отдельные стимулы, сгруппированные в пачки длительностью 60–90 с, с паузами (30–60 с). Стимуляция автоматически включалась при появлении Δ -ритма в третью стадию сна и выключалась при снижении амплитуды Δ -волн ниже определенного амплитудного порога. Можно видеть, что в первую же ночь стимуляция вызвала появление выраженной Δ -активности (Б).

На рис. 2 приведены гипнограммы и спектральные характеристики ЭЭГ у трех разных испытуемых в ночах без и со стимуляцией. Видно, что стимуляция в дельта-стадии сна способствовала увеличению амплитуды волн ЭЭГ в Δ -диапазоне, в первую очередь, в 1-м и 2-м циклах сна, а структура сна становилась более цикличной.

На рис. 3 приведены гистограммы, дополняющие табл. 1. Представлена частота появления различных значений длительности МВС в последовательных четырех циклах сна без и со стимуляцией во всех исследованных ночах.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование влияния низкочастотной электрокожной стимуляции кисти рук во время медленноволновой стадии ночного сна на объективные (физиологические) показатели и субъектив-

ные оценки сна показало, что стимуляция в медленноволновой фазе сна приводит к существенному улучшению качества сна по обоим показателям у большей части испытуемых (у 11 из 16). Стимуляция в медленноволновой фазе сна в большей степени вызывала увеличение длительности дельта-сна испытуемых в первых двух циклах. В 1-м цикле (МВС1) увеличение средней длительности медленноволнового сна было в виде тенденции, а во 2-м цикле сна, в ночах со стимуляцией, наблюдалось уже достоверное увеличение средней длительности медленноволнового сна. Иная картина была в 3-м цикле, где средняя длительность МВС в ночах со стимуляцией достоверно уменьшалась, а в виде тенденции это происходило и в 4-м цикле сна. Можно предположить, что такое различие длительности дельта-сна объясняется разной значимостью этой стадии сна для первой половины ночи сна и/или выработкой более полного ресурса дельта-сна в ночах со стимуляцией, нежели в ночах без стимуляции.

Согласно концепции поисковой активности [21, 42–44], быстрый сон (БС) играет решающую роль в формировании психического состояния человека во сне и в последующем после сна бодрствовании, что в значительной мере отражено в нарастающей во сне от цикла к циклу интенсивности движений глаз в быстром сне [39, 43]. Было обнаружено, что интенсивность движений глаз в быстром сне у больных депрессией положительно коррелирует с продолжительностью дельта-стадии сна [45].

Однако существует различие между данными, приведенными в работе [46], и нашими результатами, полученными в настоящем исследовании. В статье [46] показано, что дельта-сон у больных с депрессией увеличивается после увеличения БДГ, в следующем цикле, а мы выявили, что число БДГ

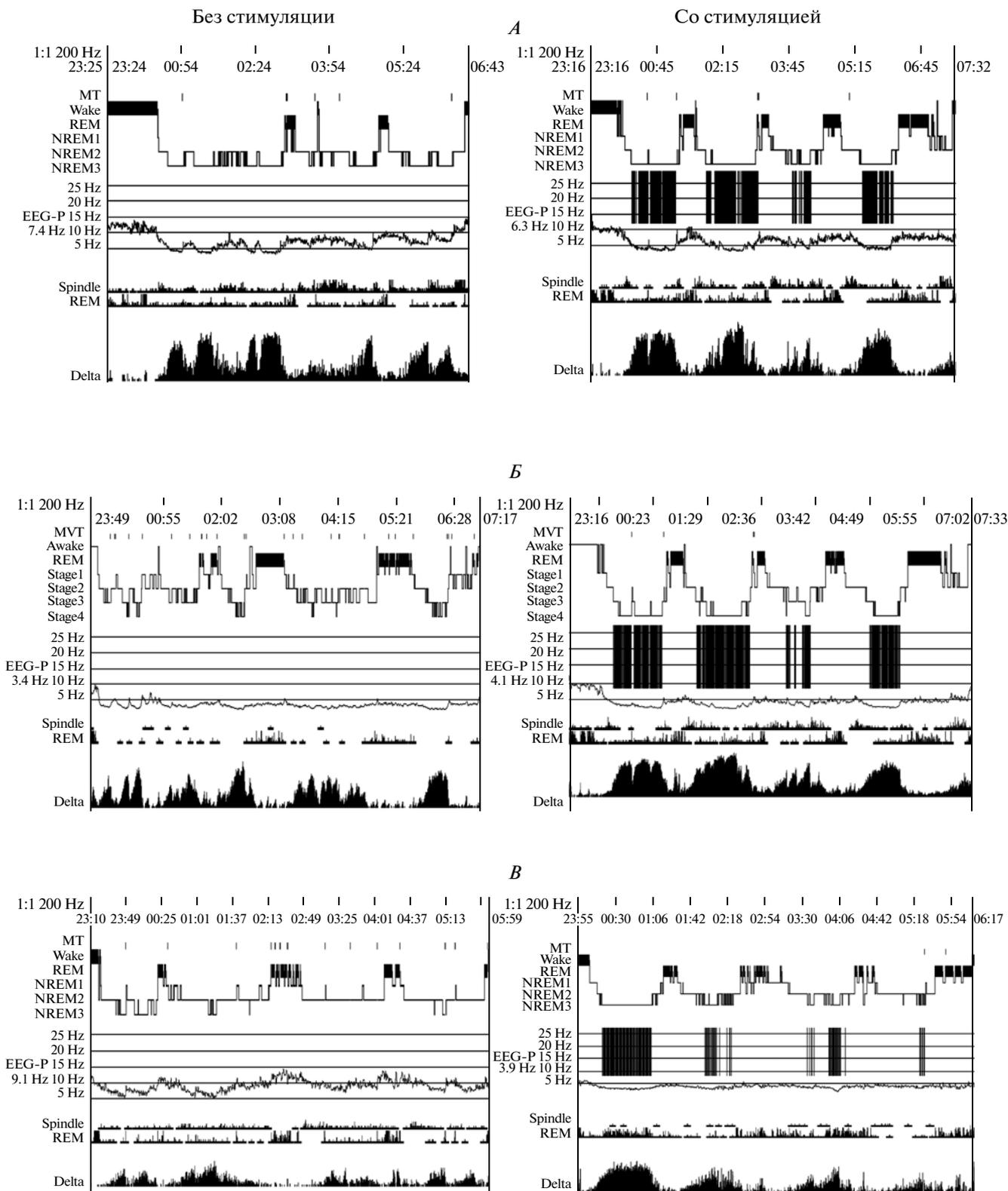


Рис. 2. Гипнограммы и спектральные характеристики ЭЭГ у трех разных испытуемых (А – М. И., Б – Ш. Д., В – М. В.), в ночах без стимуляции и со стимуляцией в 3–4 стадиях сна. На гипнограммах А, Б и В (справа) вертикальные линии – отметки электрических импульсов стимуляции. По оси ординат сверху вниз: шкала времени, гипнограмма стадий сна, усредненная мощность для всех каналов ЭЭГ по всем частотным диапазонам; гистограммы сонных веретен, гистограммы движений глаз, спектр мощности ЭЭГ в Δ-диапазоне, по оси абсцисс (вверху) – время.

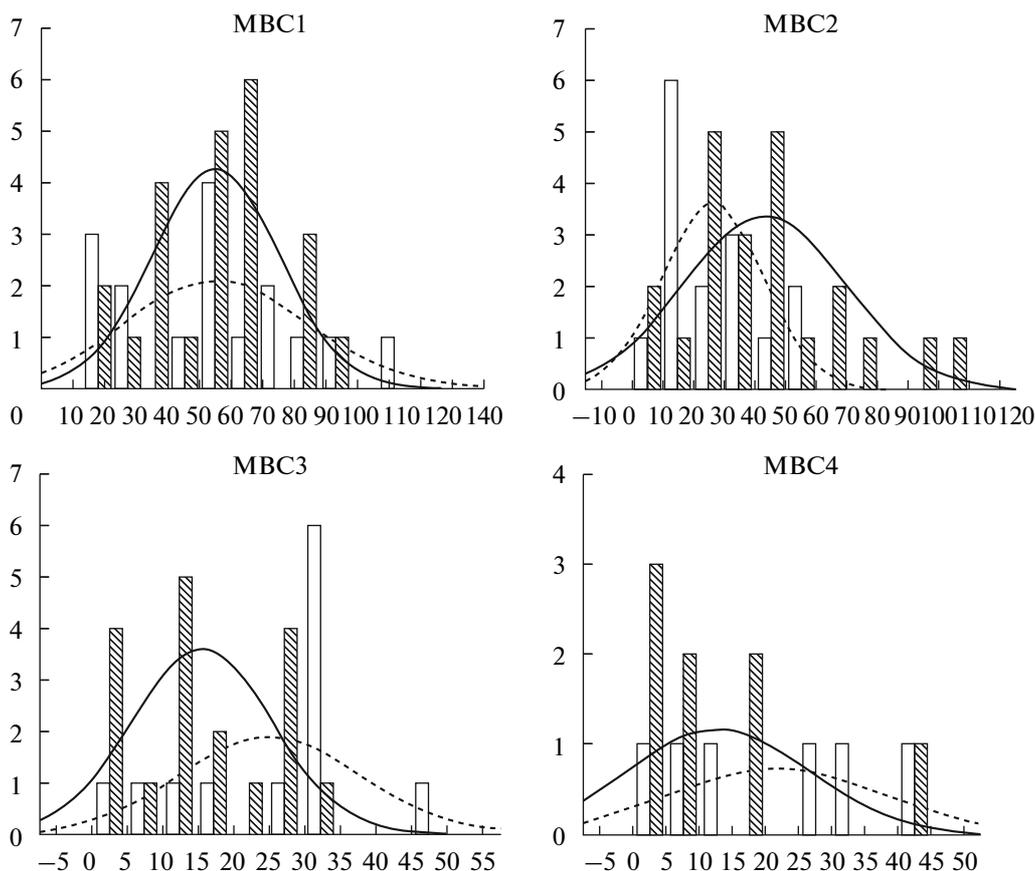


Рис. 3. Изменение длительности медленноволновой стадии сна (МВС) в последовательных циклах сна в ночах без стимуляции (сплошные линии) и со стимуляцией (штриховые линии). Гистограмма: усредненная длительность МВС в последовательных 4 циклах сна (МВС1, МВС2, МВС3, МВС4), по оси абсцисс — длительность МВС в минутах, по оси ординат — количество ночей для разных значений длительности МВС. Светлые столбики — без стимуляции, столбики со штриховкой — со стимуляцией.

у здоровых испытуемых увеличивается, их интенсивность становится нарастающей в циклах быстрого сна после вызванного стимуляцией усиления медленноволнового сна.

Возникает вопрос: нет ли в отношениях быстрого и медленноволнового сна двусторонней зависимости (реципрокности), и не обуславливает ли первоочередное удовлетворение потребности в дельта-сне усиление функциональных возможностей быстрого сна (хотя бы вследствие устранения “конкуренции” между потребностью в дельта-сне и в быстром сне), и поэтому в норме дельта-сон всегда лучше проявляется в первых двух циклах, а быстрый — в последних.

Судя по экспериментам с лишением сна, организм прежде всего (если он не в состоянии тяжелого дистресса, как при депрессии) нуждается в компенсации дельта-сна. Можно предполагать, что некоторый дефицит дельта-сна может влиять на функцию всего сна и, прежде всего, на состоя-

ние быстрого сна, создавая с ним некоторую “конкуренцию”. Нормализация дельта-сна, которая по электрофизиологическим показателям проявляется в увеличении длительности фазы дельта-сна, создает субъективное ощущение глубины сна. И это, в свою очередь, способствует, как мы предполагаем, и нормализации быстрого сна.

Мы наблюдали, что те испытуемые, которые на сон не жалуются, чаще всего сразу после одной-двух ночей со стимуляцией испытывают дополнительное улучшение сна, отмечают повышенный тонус, улучшение утреннего настроения и потребность в деятельности. А испытуемые, которые недовольны своим сном, и их полисомнограмма в ночах без стимуляции это отражает, после ночей со стимуляцией редко сообщают о положительных ощущениях после сна, а иногда даже дают отчет о неудовлетворенности качеством сна. Однако после стимуляции структура их сна все-таки несколько меняется в “позитив-

ную” сторону – увеличения длительности дельта-сна и пр. Можно предполагать, что для получения положительного терапевтического эффекта этим испытуемым нужно более длительное (т.е. неоднократное) применение ночной стимуляции.

В настоящее время мы разработали компактное устройство для проведения электрокожной стимуляции в домашних условиях. Наши пилотные результаты действительно показали большую эффективность повторной стимуляции в течение нескольких ночей, как последовательной (т.е. несколько ночей подряд), так и с перерывами. В перспективе, метод электростимуляции в дельта-сне может быть использован дополнительно к другим методам, применяемым при терапии инсомний и депрессий. А для субъективной оценки качества сна следует применять более специфические опросники, такие как анкета сна, Питтсбургский индекс качества сна и т.д.

Полученный нами результат – углубление медленноволновой стадии сна, вызываемое периферической электрокожной стимуляцией, может быть обусловлен функционированием гипотетического защитного механизма медленного сна, направленного на противодействие активирующим пробуждающим влияниям внешних раздражителей. Мы полагаем, что этот гипотетический механизм модально неспецифичен и могут быть использованы стимулы другой физиологической модальности.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что электрокожная низкочастотная подпороговая стимуляция внутренней стороны ладони руки человека во время медленноволновой стадии сна у 11 из 16 испытуемых оказывала положительное воздействие на структуру сна – увеличивала длительность медленноволновой стадии сна в первую половину ночного сна, что сопровождалось достоверным увеличением мощности ЭЭГ в Δ -диапазоне.

2. Стимуляция также способствовала нормализации быстрой стадии сна, что выражалось в росте интенсивности движений глаз в последовательных циклах сна и вызывало улучшение общей структуры сна.

3. Субъективная оценка сна после ночей со стимуляцией достоверно становилась более положительной, по сравнению с оценкой после ночей без стимуляции.

Работа выполнена при частичной поддержке РГНФ (грант № 11-36-00242 а1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Rechtschaffen A., Kales A.* A manual of standardized terminology techniques and scoring system for sleep states of human subjects. Washington DC, Government Printing Office, 1968.
2. *Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A., Quan S.F.* The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
3. *Borbely A.A.* A two process model of sleep regulation // *Hum. Neurobiol.* 1982. V. 1 (3). P. 195.
4. *Esser S.K., Hill S.L., Tononi G.* Sleep homeostasis and cortical synchronization: I. Modeling the effects of synaptic strength on sleep slow waves // *Sleep.* 2007. V. 30. P. 1617.
5. *Ковальзон В.М.* Основы сомнологии. М.: БИНОМ, 2011. С. 241.
6. *Cajochen C., Foy R., Dijk D.J.* Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans // *Sleep Res / Online.* 1999. V. 2. P. 65.
7. *Finelli L.A., Borbely A.A., Achermann P.* Functional topography of the human nonREM sleep electroencephalogram // *Eur. J. Neurosci.* 2001. V. 13. P. 2282.
8. *Шеповальников А.Н., Цицерошин М.Н., Рожков В.П. и др.* Особенности межрегионального взаимодействия корковых полей при разных стадиях естественного и гипнотического сна (по данным ЭЭГ) // *Физиология человека.* 2005. Т. 31. № 2. С. 45.
9. *Kattler H., Dijk D.J., Borbely A.A.* Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans // *J. Sleep Res.* 1994. V. 3. P. 159.
10. *Huber R., Ghilardi M.F., Massimini M. et al.* Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity // *Nat. Neurosci.* 2006. V. 9. P. 1169.
11. *Dijk D.J., Czeisler C.A.* Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans // *J. Neurosci.* 1995. V. 15. P. 3526.
12. *Brandenberger G., Ehrhart J., Piquard F., Simon C.* Inverse coupling between ultradian oscillation in delta wave activity and heart rate variability during sleep // *Clin. Neurophysiol.* 2001. V. 112(6). P. 992.
13. *Dijk D.J.* Regulation and functional correlates of slow wave // *Sleep. J. Clin. Sleep Med.* 2009. V. 15(2 Suppl). P. S6.
14. *Van Cauter E., Latta F., Nedeltcheva A. et al.* Reciprocal interactions between the GH axis and sleep // *Growth Horm IGF Res.* 2004. V. 14. Suppl A. S. 10.
15. *Viola A.U., James L.M., Archer S.N., Dijk D.J.* PER3 polymorphism and cardiac autonomic control: effects of sleep debt and circadian phase // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008. V. 295(5). P. 156.

16. Пугарев И.Н. Висцеральная теория сна // Журн. высш. нервн. деятельности. 2005. Т. 55. № 1. С. 86.
17. Saletin J.M., Walker M.P. Nocturnal mnemonics: sleep and hippocampal memory processing // Front. Neurol. 2012. V. 3. P. 59.
18. Украинацева Ю.В., Дорохов В.Б. Влияние дневного сна на консолидацию декларативной памяти у человека // Журн. высш. нервн. деятельности. 2011. Т. 61. № 2. С. 1.
19. Tononi G., Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis // Sleep Med. Rev. 2006. V. 10. P. 49.
20. Ковров Г.В., Вейн А.М. Стресс и сон у человека. М.: Нейромедиа, 2004. 96 с.
21. Ротенберг В.С., Аришавский В.В. Поисковая активность и адаптация. М.: Наука, 1984. С. 193.
22. Greene R.W., Frank M.G. Slow wave activity during sleep: functional and therapeutic implications // Neuroscientist. 2010. V. 16(6). P. 618.
23. Дорохов В.Б. Сомнология и безопасность профессиональной деятельности // Журн. высш. нервн. деятельности. 2013. Т. 63. № 1. С. 33.
24. Morgenthaler T., Kramer M., Alessi C. et al. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An American Academy of Sleep Medicine report // Sleep. 2006. V. 29(11). P. 1415.
25. Morin C.M., Hauri P.J., Espie C.A. et al. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review // Sleep. 1999. V. 22(8). P. 1134.
26. Reite M., Higgs L., Lebet J.P. et al. Sleep inducing effect of low energy emission therapy // Bioelectromagnetics. 1994. V. 15(1). P. 67.
27. Федотчев А.И. Современные нелекарственные методы регуляции сна у человека // Физиология человека. 2011. Т. 37. № 1. С. 126.
28. Hoedlmoser K., Dang-Vu T.T., Desseilles M., Schabus M. Non-pharmacological alternatives for the treatment of insomnia – Instrumental EEG conditioning, a new alternative? // Melatonin, Sleep and Insomnia / Ed. Y.E. Sorento. New York: Nova Science Publishers, 2011. P. 69.
29. Левин Я.И. “Музыка мозга” в лечении больных инсомнией // Журн. неврологии и психиатрии. 1997. № 4. С. 39.
30. Lazic S.E., Ogilvie R.D. Lack of efficacy of music to improve sleep: a polysomnographic and quantitative EEG analysis // Int. J. Psychophysiol. 2007. V. 63(3). P. 232.
31. Massimini M., Ferrarelli F., Esser S.K. et al. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. V. 104. P. 496.
32. Marshall L., Molle M., Hallschmid M., Born J. Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory // J. Neurosci. 2004. V. 24(44). P. 9985.
33. Antonenko D., Diekelmann S., Olsen C. et al. Napping to renew learning capacity: enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations // Eur. J. Neurosci. 2013. V. 37(7). P. 1142.
34. Marshall L., Helgottir H., Molle M., Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory // Nature. 2006. V. 444. P. 610.
35. Vyazovskiy V.V., Faraguna U., Cirelli C., Tononi G. Triggering slow waves during NREM sleep in the rat by intracortical electrical stimulation: effects of sleep / wake history and background activity // J. Neurophysiol. 2009. V. 101. P. 1921.
36. Ngo H.V., Claussen J.C., Born J., Mölle M. Induction of slow oscillations by rhythmic acoustic stimulation // J. Sleep Res. 2013. V. 22(1). P. 22.
37. Ngo H.V., Martinetz T., Born J., Mölle M. Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory // Neuron. 2013. V. 78(3). P. 545.
38. Van Der Werf Y.D., Altena E., Schoonheim M.M. et al. Sleep benefits subsequent hippocampal functioning // Nat. Neurosci. 2009. V. 12. P. 122.
39. Indursky P., Rotenberg V.S. The change of mood during sleep and REM sleep variables // Int. J. Psychiatry in Clin. Practice. 1998. V. 2–1. P. 47.
40. Indursky P. A new applications of rTMS: the sleeping brain and depression // Med. Hypoth. 2001. V. 57(1). P. 91.
41. Индурский П.А., Маркелов В.В., Шахнарович В.М., Дорохов В.Б. Воздействие на дельта-ритм сна путем ритмической подпороговой электрокожной стимуляции руки во время медленноволновой стадии сна // Матер. XXII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова. Волгоград, 2013. С. 202.
42. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников М.П., Шарай В.Б. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния // Вопросы психологии. 1973. № 6. С. 141.
43. Rotenberg V.S. REM sleep functions and brain monoamine regulation: an application of the Search Activity concept // Sleep and sleep disorders: a neuropsychopharmacological approach / Eds. M. Lader, D.P. Cardinali, S.R. Pandi-Perumal. Springer, 2006. P. 27.
44. Rotenberg V. S. Search Activity concept: relationship between behavior, health and brain functions // Activitas Nervosa Superior. 2009. V. 51. P. 12.
45. Indursky P. Correlation between SWS duration and intensity eye movements in sleep cycles at the depression patients // Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycles. 2002. V. 2(2). P. 56.
46. Rotenberg V.S., Kayumov L., Indursky P. et al. Slow wave sleep redistribution and REM sleep eye movement density in depression: Toward the adaptive function of REM sleep // Homeostasis in Health and Disease. 1999. V. 39. P. 81.

Low-Frequency Rhythmic Electrocutaneous Stimulation during Slow-Wave Sleep: Physiological and Therapeutic Effects

P. A. Indursky, V. V. Markelov, V. M. Shakhnarovich, V. B. Dorokhov

Neocortical EEG slow wave activity (SWA) in the delta frequency band (0.5–4.0 Hz) is a hallmark of slow wave sleep (SWS) and its power is a function of prior wake duration and an indicator of a sleep need. SWS is considered the most important stage for realization of recovery functions of sleep.

Possibility of impact on characteristics of a night sleep by rhythmic (0.8–1.2 Hz) subthreshold electrocutaneous stimulation of a hand during SWS is shown: 1st night – adaptation, 2nd night – control, 3d and 4th nights – with stimulation during SWA stages of a SWS. Stimulation caused significant increase in average duration of SWS and EEG SWA power (in 11 of 16 subjects), and also well-being and mood improvement in subjects with lowered emotional tone.

It is supposed that the received result is caused by functioning of a hypothetical mechanism directed on maintenance and deepening of SWS and counteracting activating, awakening influences of the afferent stimulation. The results can be of value both for understanding the physiological mechanisms of sleep homeostasis and for development of non-pharmacological therapy of sleep disorders.

Keywords: slow wave sleep, delta wave, electrocutaneous stimulation, subjective sleep estimation, physiological and therapeutic effects.