

УДК 159.91

ПАТТЕРНЫ МЕЖПОЛУШАРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ПРОБУЖДЕНИИ ОТ КОРОТКИХ ЭПИЗОДОВ ДНЕВНОГО СНА

© 2024 г. А. Е. Манаенков^{1, 2, *}, Н. В. Лигун¹, Д. С. Свешников³, Е. Б. Якунина³,
В. И. Торшин³, В. Б. Дорохов¹

¹ Лаборатория нейробиологии сна и бодрствования,

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

² Кафедра психофизиологии, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Кафедра нормальной физиологии, Медицинский институт ФGAOY BO “Российский университет дружбы народов”,
Москва, Россия

*e-mail: allomulder@gmail.com

Поступила в редакцию 26.02.2024 г.

После доработки 23.03.2024 г.

Принята к публикации 12.07.2024 г.

Ранее на материале множественных засыпаний при выполнении бимануального психомоторного теста с использованием мобильного приложения на смартфоне мы выделили и проинтерпретировали 4 качественно различных паттерна поведенческой активности межполушарных взаимодействий при засыпании. На этих же 73 студентах с 191-часовым экспериментом мы провели анализ данных, чтобы увидеть, как изменяются межполушарные взаимодействия при пробуждении ото сна. С помощью метода иерархической кластеризации по Уорду были выделены 4 кластера. Оценены средние значения поведенческих показателей в кластерах, с помощью критерия хи-квадрат Пирсона сравнили два набора кластеров.

Показано, что выраженный паттерн асимметрии между руками является наиболее редким; для наименее “сонливого” кластера характерно чередование рук при пробуждениях, для наиболее “сонливого” — меньшая предсказуемость паттернов во времени. Также показано, что “асимметричный” и “сонливый” кластер никогда не сменяют друг друга между засыпаниями и пробуждениями и чаще сменяются на оставшиеся два кластера, чем наоборот.

Полученные результаты могут отражать динамику межполушарных взаимодействий при переходах между сном и бодрствованием. Предполагается, что различия между кластерами обусловлены особенностями перестройки функциональной связности мозга в различных диапазонах ЭЭГ-активности.

Ключевые слова: психомоторный тест, мобильное приложение, асимметричный сон, гистерезис

DOI: 10.31857/S0044467724030032

Согласно современным исследованиям, сон и бодрствование не являются только унитарными состояниями, а регулируются локально (Kueger et al., 2019). Подобная регуляция может также участвовать в виде феноменов асимметричного сна (различная активность полушарий мозга во время сна) и однополушарного сна, при котором одно полушарие демонстрирует признаки сна, а второе — признаки бодрствования либо промежуточного между сном и бодрствованием состояния (Mascetti, 2016).

Однополушарный сон встречается в литературе как феномен, наблюдающийся у некоторых животных. Так, хорошо известен сон у китообразных, и в частности дельфинов, среди прочего проявляющийся в выраженной низкочастотной активности в одном полушарии и малоамплитудной высокочастотной активности в другом, а также соответствующих вариаци-

ях в температуре мозга (Lyamin et al., 2013; Lyamin, Siegel, 2019; Mukhametov et al., 1977). Также однополушарный сон описан у ластоногих (Lyamin et al., 2017; Lyamin & Siegel, 2019) и ряда птиц (Rattenborg et al., 2019).

Также существует ряд свидетельств об асимметрии мозговой активности во время биполушарного сна у людей (Nobili et al., 2011). Так, в ряде исследований наблюдалась асимметрия осцилляторной активности мозга в разных полосах частот, зависящая от текущей стадии сна (Benca et al., 1999; Roth et al., 1999; Sekimoto et al., 2000). В работе Шеповальникова (Шеповальников и др., 2012) это показано на основе кросс-корреляций биопотенциалов без разделения на конкретные полосы частот — с особо выраженными различиями во второй стадии сна (увеличение силы корреляций в левом полушарии). Тем не менее в недавней статье Tashakori

(Tashakori et al., 2024) оспаривается практическая значимость этих различий.

Большой интерес представляют исследования, свидетельствующие о различной роли полушарий при регуляции сна и бодрствования; так, в работе Tamaki (Tamaki et al., 2016) показана повышенная активность левого полушария в первую ночь исследования, что трактуется авторами как защитный механизм, поддерживающий бдительность в незнакомой среде (эффект первой ночи). Более поздние исследования (Ma et al., 2023; Mayeli et al., 2022) также обнаруживают подобный асимметричный “эффект первой ночи”, однако в правом полушарии.

Отдельно стоит отметить исследование Casagrande, где описывается более раннее “засыпание” левого полушария по сравнению с правым, зафиксированное при помощи бимануального тэппинг-теста (Casagrande, Bertini, 2008). Авторы трактуют результат как смену паттерна латерализации при переходе ото сна к бодрствованию, где левое полушарие доминирует при бодрствовании, а правое — при засыпании, причем без эффекта первой ночи.

Наша лаборатория проводит исследования многократных эпизодов засыпания, вызванных монотонной деятельностью; в этих целях мы используем свою модификацию тэппинг-теста (Dorokhov et al., 2019, 2021), предполагающую многократные нажатия на кнопку одной рукой с повторяющимися сменами одной руки на другую в течение 1 ч исследования. Подобная структура исследования хорошо подходит для исследования динамики активности различных полушарий, позволяя ответить на вопрос “наблюдается ли функциональная асимметрия полушарий на материале множественных засыпаний?”. В этих целях было проведено исследование в домашних условиях с использованием нашего тэппинг-теста, адаптированного для мобильных устройств на платформе Android (Manaenkov et al., 2023); такой дизайн исследования позволил собрать большую выборку испытуемых, подходящую для адекватного статистического анализа.

Исследование базировалось на двух основных гипотезах: 1) выраженность межполушарной асимметрии при засыпаниях гетерогенна и зависит как от индивидуальных особенностей конкретного испытуемого, так и от его текущего функционального состояния; 2) она проявляется в степени разнообразия паттернов, связанных со сменой рук в течение исследования. В этих целях

мы рассчитывали показатели информационной сложности (Lau et al., 2022) для каждого 1-часового исследования, основанные на последних нажатиях перед каждым эпизодом засыпания (“какая рука уснула последней”); полученные результаты подвергались иерархической кластеризации по методу Уорда (Ward, 1963).

По результатам исследования выделились 4 кластера. Примечательно, что кластер с ярко выраженной асимметрией (чаще всего последней “засыпала” правая либо левая рука) обладал наименьшим размером и был ассоциирован с кратковременными засыпаниями ≈ 10 с. В свою очередь, в наиболее “сонливом” кластере обе руки “засыпали” с равновероятной частотой, но паттерны “переключения” с одной руки на другую оказались менее предсказуемыми, чем в двух оставшихся кластерах.

Мы предполагаем, что подобные различия могут быть объяснены различными пространственно-временными паттернами активности в альфа-диапазоне; так, в работе Kalauzi и соавт. (Kalauzi et al., 2012) описывается динамика фазовой синхронизации альфа-ритма между электродами ЭЭГ во время засыпания — среди прочего, авторы описали четыре типа изменений в синхронизации альфа-ритма, что перекликается с нашими 4 кластерами. Их поздняя работа (Kalauzi et al., 2018) описывает более сложную и дезорганизованную природу паттернов синхронизации альфа-активности в состоянии дремоты по сравнению с бодрствованием.

Однако наша работа была посвящена именно эпизодам засыпания и непосредственно не затрагивала эпизоды пробуждения; учитывая, что механизмы поддержания сна и бодрствования как минимум отчасти различны (Sulaman et al., 2023), нельзя утверждать, что динамика рук, которые “засыпали последними”, будет такой же, как и динамика рук, которые “просыпались первыми”. Поэтому в текущей работе, используя похожий протокол анализа, мы проверяем следующие гипотезы относительно процедуры пробуждения:

1. Кластеры, выделенные на основе пробуждений, будут иметь такие же характеристики информационной сложности, как и на основе засыпаний.

2. Интерпретация этих кластеров с точки зрения показателей сонливости испытуемыми также не будет отличаться.

3. Между двумя типами кластеров будет наблюдаться взаимосвязь, т.е. представители одного кластера на основе засыпаний будут систематически попадать в конкретный кластер на основе пробуждений.

МЕТОДИКА

Все процедуры, выполненные в этом исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и более поздних поправок к ней. Исследование было одобрено этическим комитетом Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук (протокол № 2 от 3 июня 2019 г.). Участники исследования были подробно проинформированы обо всех процедурах, и от каждого участника было получено информированное письменное согласие.

В исследовании приняли участие 73 студента-медика (58 женщин и 15 мужчин, средний возраст = 19.5 лет, $sd = 1.5$). Участники не сообщали о присутствии в анамнезе психиатрических/неврологических заболеваний и диагностированных расстройств сна в период исследования.

Каждый испытуемый заполнял опросник Аннетт для оценки функциональной асимметрии (Annett, 1970). Он состоит из 12 пунктов, описывающих ситуации использования разных рук (например, “Какой рукой вы держите зубную щетку?”), которые оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта в диапазоне от -2 (“Всегда левой”) до 2 (“Всегда правой”). Баллы суммируются, в результате чего получается шкала от -24 до 24, где значения от -8 до 8 указывают на отсутствие явного предпочтения руки (амбидекстрия), более низкие отрицательные значения указывают на предпочтение левой руки, более высокие положительные значения указывают на предпочтение правой руки. Для этого исследования мы отобрали только участников с предпочтением правой руки, чтобы исключить возможную побочную переменную (тестовый балл ≥ 9).

Каждый участник установил мобильное приложение на свой смартфон и получил две Bluetooth-кнопки. В приложении участник вводил основную информацию о себе (имя, пол, дату рождения, город и университет). Испытуемых инструктировали проводить исследование в тихом изолированном помещении, принять удобное горизонтальное положение, надеть наушники либо включить телефон на максималь-

ную громкость для лучшей слышимости пробуждающего сигнала.

Испытуемые проходили исследование от 3 до 7 раз; далее по тексту мы будем называть прохождение исследования “пробой”. Каждая проба длилась 60 мин, в течение которых участник должен был держать глаза закрытыми и считать “про себя” от 1 до 10 с частотой примерно 1 раз в секунду, одновременно нажимая на кнопку 10 раз поочередно правой и левой рукой. Если участник не нажимал на кнопки в течение 2 мин, приложение генерировало звуковой сигнал, чтобы испытуемый проснулся и продолжил тест. Если участник не возобновлял нажатия, сигнал повторялся каждые 10 с. Через час исследование автоматически завершалось, и отчет с результатами отправлялся на удаленный сервер.

Для каждой пробы определялись эпизоды кратковременных засыпаний и их длительность (критерием засыпания являлось отсутствие нажатий в течение 10 с и более), а также определялась рука, с которой возобновлялась активность испытуемого (“рука, которая проснулась первой”). Для дальнейшего анализа отбирались только пробы, в которых было как минимум 10 эпизодов засыпаний; суммарное количество проб составило 191. Распределение количества проб по испытуемым показано на рис. 1.

Для каждой пробы извлекались все эпизоды кратковременных засыпаний, после чего определялась рука, с которой испытуемый начинал свою активность после пробуждения (“рука, которая проснулась первой”). Последовательности таких пробуждений были закодированы в двоичном виде (0 – левая рука, 1 – правая рука), и для них считались следующие показатели информационной сложности:

- Энтропия Шеннона (Shannon, 1948) – рассчитывается по формуле:

$$H(X) = -\sum_x P(x) \log_2(P(x)),$$

где x – событие, $P(x)$ – вероятность события, X – множество всех событий. Для бинарной последовательности этот показатель стремится к 0, если какое-то значение появляется чаще другого, и стремится к 1, если оба значения равновероятны. Например, последовательности 00000000 и 11111111, соответствующие нажатиям только левой или только правой рукой, имеют нулевую энтропию Шеннона, а последовательность 01000111 имеет энтропию Шеннона,

равную единицу (так как и левая, и правая рука встречаются одинаково часто). Таким образом, энтропия Шеннона может рассматриваться как показатель симметрии.

- Сложность Лемпеля–Зива (Lempel, Ziv, 1976) — отражает число уникальных паттернов внутри общей последовательности, если отслеживать ее от начала до конца. Так, последовательность 01000111 содержит в себе 5 паттернов: 0, 1, 00, 01, 11. Сложность Лемпеля–Зива крайне зависима от длины анализируемой последовательности, поэтому мы также рассчитали нормированную сложность Лемпеля–Зива (Zhang et al., 2009) по следующей формуле:

$$LZn = \frac{LZ}{n \div \log_2(n)},$$

где — обычная сложность Лемпеля–Зива, — длина последовательности. Таким образом, оба показателя отражают степень разнообразия паттернов рук в засыпании и пробуждении.

- Перестановочная энтропия (Bandt, Pompe, 2002) рассчитывается практически по той же формуле, что и “обычная” энтропия Шеннона, но с одним важным отличием:

$$H(X) = - \sum_{\pi} P(\pi) \log_2(P(\pi)),$$

где π — порядковый паттерн последовательности из трех символов. Перестановочная энтропия работает следующим образом: каждые три следующие друг за другом значения сортируются по возрастанию, после чего определяется их порядок в исходной последовательности. Так, в последовательности 01000111 содержатся паттерны 010, 100, 000, 001, 011, 111, которые при сортировке превращаются в паттерны 021, 201, 012, 012, 012, 012. Соответственно, чем выше разнообразие этих динамических паттернов — тем выше значение энтропии. Также мы считали условную перестановочную энтропию (Unakafov, Keller, 2014), которая показывает разнообразие порядковых паттернов, следующих после других порядковых паттернов. Таким образом, эти показатели отражают разнообразие и сложность динамики рук в засыпании и пробуждении.

- Фрактальная размерность Петросяна (Petrosian, 1995) считается по следующей формуле:

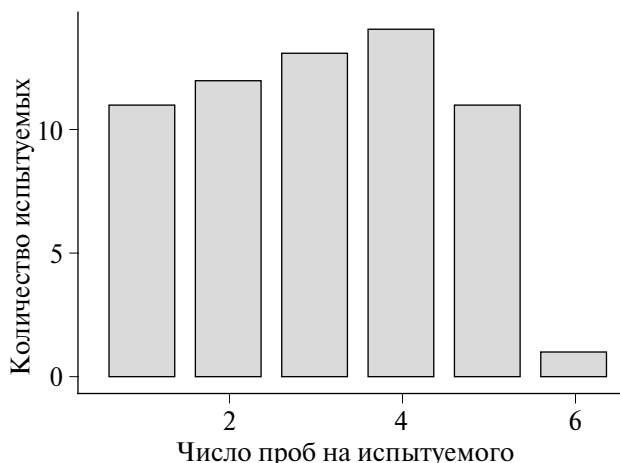


Рис. 1. Распределение количества проб по испытуемым. По оси X представлено число проб, по оси Y — количество испытуемых с таким количеством проб.

Fig. 1. Distribution of the trial number by subjects. The X-axis represents the number of trials, the Y-axis represents the number of subjects with that number of trials.

$$P = \frac{\log_{10}(N)}{\log_{10}(N) + \log_{10}\left(\frac{N}{N + 0.4N_8}\right)},$$

где N — длина последовательности, а N_8 — количество раз, когда одно состояние сменяется другим (0 на 1 или 1 на 0). Фактически этот показатель измеряет частоту смены рук в засыпании/пробуждении относительно длины всей последовательности, и он растет с увеличением этой частоты.

Статистический анализ данных проводился с помощью языка программирования R v4.3.3. Показатели информационной сложности были z-стандартизованы по выборке и подвергнуты иерархическому кластерному анализу по алгоритму Уорда (Ward, 1963), различия между наблюдениями оценивались по евклидовой норме. Для сопоставления с прошлой работой мы извлекали то же число кластеров — 4.

Полученные кластеры были сравнены по показателям психомоторного теста, отражающим сонливость испытуемого (общее число нажатий, общее число засыпаний, суммарная длительность сна, средний интервал между нажатиями). Так как кластеризации подвергались не испытуемые, а пробы, то фактически в данных у нас существует два типа изменчивости — межгрупповая (различия между двумя различными

испытуемыми, принадлежащими разным кластерам) и внутригрупповая (различия для одного испытуемого, попавшего в разные кластеры в зависимости от пробы). Чтобы разделить эти два типа изменчивости и более честно оценить получившиеся различия, мы использовали модель within-between mixed model (McNeish, Kelley, 2019), реализованную и автоматизированную в пакете panelr (Long, 2023).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как и в случае с засыпаниями, анализ всех проб добровольцев позволил выделить 4 основных кластера, по своим характеристикам похожих на кластеры засыпаний:

- Кластер 1 — 72 наблюдения. Асимметрия слегка выражена — некоторые значения энтропии Шеннона значительно ниже 1. По сравнению с другими группами показатели сложности относительно низкие, но не самые низкие из всего набора.

- Кластер 2 — 74 наблюдения. Асимметрия не выражена — энтропия Шеннона близка к 1. Кроме того, наблюдаются самые высокие значения всех показателей сложности, за исключением “обычной” сложности Лемпеля—Зива и условной перестановочной энтропии.

- Кластер 3 — 35 наблюдений. Асимметрия не выражена. Обладает самой высокой “обычной” сложностью Лемпеля—Зива и условной перестановочной энтропией, отражающими меньшую “стабильность” паттернов во времени.

- Кластер 4 — 10 наблюдений. Наиболее выраженная асимметрия и самые низкие показатели сложности.

Визуально полученные результаты представлены на рис. 2.

По показателям психомоторного теста в среднем группы показали следующие различия:

- Кластер 1 сыграл роль референтной категории в модели: 2466 нажатий, 26 эпизодов микросна, 17 мин сна, средний интервал между нажатиями составляет 1125 мс.

- Кластер 2 — статистически значимо больше число нажатий (внутригрупповое $\beta = 430.07$, $t = 2.13$, $p = 0.04$), меньше число засыпаний (внутригрупповое $\beta = -8.3$, $t = -4.29$, $p < 0.001$, межгрупповое $\beta = -10.71$, $t = -4.17$, $p < 0.001$) и короче

общая длительность сна (внутригрупповое $\beta = -6.04$, $t = -3.29$, $p < 0.001$).

- Кластер 3 — статистически значимо меньше число нажатий (внутригрупповое $\beta = -541.99$, $t = -2.26$, $p = 0.03$) и больше число засыпаний (внутригрупповое $\beta = 11.48$, $t = 5.01$, $p < 0.001$, межгрупповое $\beta = 16.17$, $t = -4.72$, $p < 0.001$). Также в кластере наблюдался наибольший интервал между нажатиями, но различие не является статистически значимым (внутригрупповое $\beta = 141.78$, $t = 1.88$, $p = 0.06$).

- Кластер 4 — статистически значимо больше засыпаний (внутригрупповое $\beta = 12.44$, $t = 3.89$, $p < 0.001$).

Целиком коэффициенты, их статистическая значимость и псевдо- R^2 всех четырех моделей приведены в табл. 1.

Также мы сравнили размеры полученных кластеров с размерами тех же кластеров, полученных на засыпаниях. Было обнаружено уменьшение доли 3-го и 4-го кластеров с одновременным увеличением доли 2-го кластера, являющееся статистически значимым по критерию согласия Пирсона ($\chi^2 = 31.917$, $df = 3$, $p < 0.001$).

Наконец, мы проверили, совпадают ли кластеры одного и того же испытуемого, полученные на засыпаниях и пробуждениях (т.е. если на засыпаниях испытуемый попал в 1-й кластер, попадет ли он в 1-й кластер на пробуждениях, или нет). Для каждой пары “кластер засыпаний — кластер пробуждений” была посчитана абсолютная частота встречаемости, которая была нормирована относительно кластера засыпаний для большей наглядности результата (так лучше видно, какая доля испытуемых “сохранила” свой кластер, а какая оказалась в другом). Эти результаты представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Следуя протоколу анализа, использованному в нашей предыдущей работе (Manaenkov et al., 2023), мы получили 4 кластера, которые по своим качественным характеристикам практически идентичны кластерам, полученным на материалах засыпаний. Однако различия по психомоторным характеристикам на этих кластерах оказались не настолько выраженными, как в нашей прошлой работе. Примечательно, что на основе этого несколько изменилась интерпретация кластеров; если в прошлой работе кластер 4 (“предсказуемый”) мог быть интерпретирован как

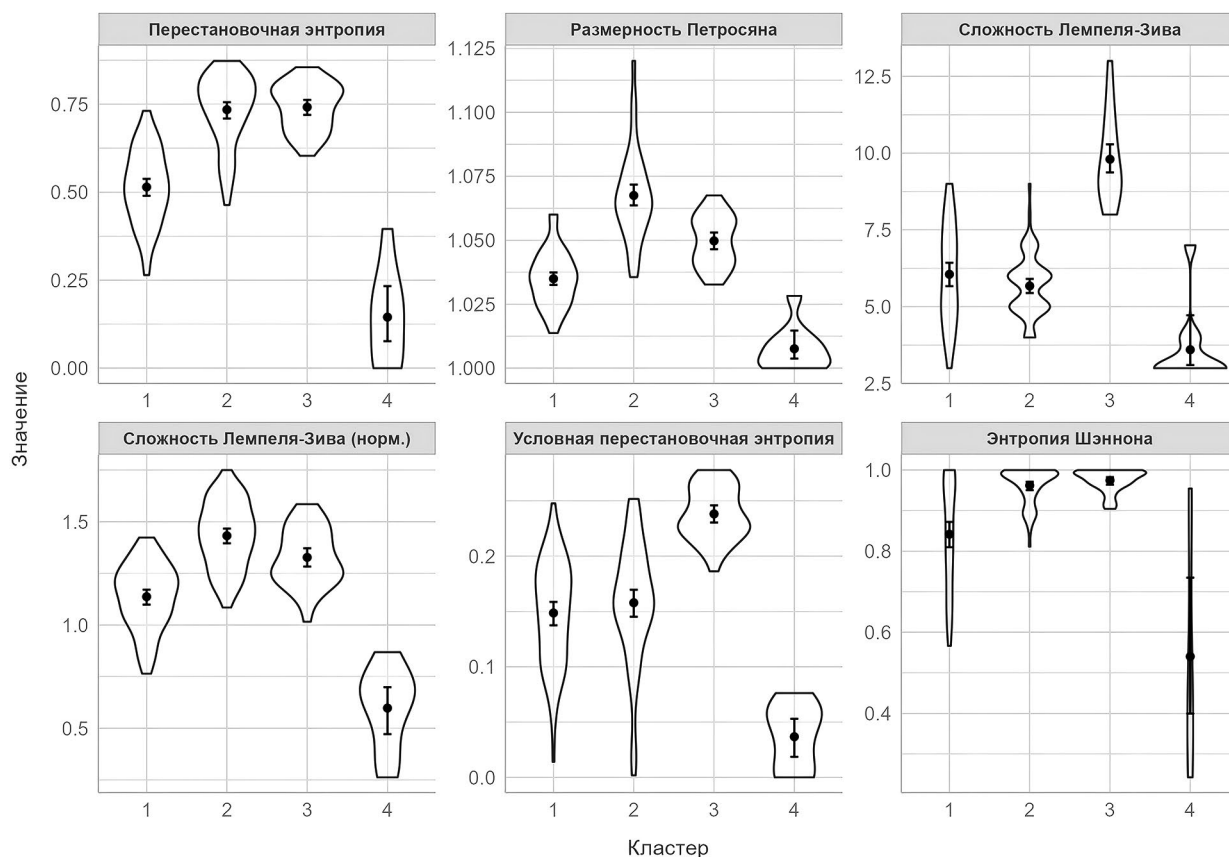


Рис. 2. Распределения показателей сложности в каждом из четырех кластеров (представлены в виде усеченных скрипичных графиков), а также их средние значения с 95%-ми доверительными интервалами (представлены в виде точек с усиками). Номера кластеров представлены по осям X, а значения конкретного показателя представлены по осям Y. Доверительные интервалы были построены с использованием алгоритма BCA-bootstrap (Efron, 1987).

Fig. 2. Distributions of complexity measures in each of the four clusters (represented as truncated violin plots), as well as their mean values with 95% confidence intervals (represented as dots with whiskers). Cluster numbers are represented along the x-axes, and the values of a specific measure are represented along the y-axes. Confidence intervals were constructed using the bias-corrected and accelerated bootstrap (Efron, 1987).

“бодрствующий” кластер, то на этих данных такого вывода сделать нельзя. В свою очередь, 1-й и 2-й кластеры на этих данных отражают более высокий уровень бодрствования — особенно это касается второго кластера, в котором наблюдается более четкое чередование “пробуждающихся” рук (отраженное в размерности Петросьяна). 3-й кластер (“сонливый”) — единственный, который не утратил свою изначальную интерпретацию.

Также стоит заметить, что использование within-between-модели позволило дополнительно разграничить характер этой изменчивости — в основном это внутригрупповая изменчивость (т.е. изменения кластеров у одного и того же испытуемого во время разных проб), за исключением количества эпизодов засыпаний, которые также демонстрируют выраженную межгруппо-

вую изменчивость (т.е. различия между разными испытуемыми, попавшими в разные кластеры). Это может говорить о том, что наши кластеры в большей степени отражают именно процессы, связанные со сменой функциональных состояний, нежели какие-то глобальные характеристики, отражающие отличия между испытуемыми.

Подобный результат может быть объяснен “перераспределением” кластеров: одна и та же запись одного испытуемого могла попасть в разные кластеры в зависимости от того, выделялся ли кластер на основе засыпаний (как в прошлой работе) или на основе пробуждений (как в текущей работе). Это перераспределение хорошо видно на рис. 3 — доля 3-го и 4-го кластеров уменьшилась в пользу доли 2-го. Поэтому мы решили дополнительно проанализировать доли

Таблица 1. Коэффициенты within-between-моделей, сравнивающих показатели психомоторных тестов между 4 кластерами. Столбцы содержат названия показателей: общее количество нажатий (Taps), общее количество эпизодов сна (Sleeps), общая продолжительность сна (Sl. len) и средний интервал между нажатиями (ITT). Intercept отражает свободный член модели – в данном случае это средние значения показателей по кластеру 1. cluster2, cluster3 и cluster4 обозначают внутригрупповые различия между соответствующим кластером и кластером 1; их аналоги с припиской imean обозначают межгрупповые различия. SD (Intercept) означает дисперсию случайных свободных членов регрессии, SD (Observations) означает остаточную, необъясненную дисперсию. pR2 обозначает псевдо-коэффициент детерминации – отражающий только фиксированные эффекты (_fe) и фиксированные + случайные (_total). В круглых скобках указаны p-значения соответствующих коэффициентов, в квадратных – 95%-ные доверительные интервалы. Звездочки обозначают уровень значимости: * – < 0.05, ** – < 0.01, *** – < 0.001.

Table 1. Coefficients of within-between models comparing psychomotor indicators between 4 clusters. The columns contain the names of the indicators: total number of taps (Taps), total number of sleep episodes (Sleeps), total sleep duration (Sl. len) and the average inter-tap interval (ITT). Intercept represents the average values of indicators for cluster 1. cluster2, cluster3 and cluster4 indicate within-group differences between the corresponding cluster and cluster 1; their analogues with the imean annotation indicate between-group differences. SD (Intercept) represents the random intercept variance, SD (Observations) represents residual variance. pR2 stands for a pseudo-coefficient of determination – reflecting only fixed effects (_fe) and fixed + random (_total). The p-values of the corresponding coefficients are shown in round parentheses, and the 95% confidence intervals are shown in square parentheses. Asterisks indicate the level of significance: * – < 0.05, ** – < 0.01, *** – < 0.001.

	Taps	Sleeps	Sl. len	ITI
(Intercept)	2466.020 (< 0.001)***	25.801 (< 0.001)***	16.855 (< 0.001)***	1215.084 (< 0.001)***
	[1687.802, 3244.237]	[22.319, 29.283]	[11.522, 22.188]	[994.447, 1435.720]
cluster2	430.073 (0.035)*	-8.299 (< 0.001)***	-6.036 (0.001)**	31.884 (0.617)
	[31.086, 829.060]	[-12.112, -4.486]	[-9.654, -2.418]	[-93.619, 157.386]
cluster3	-541.988 (0.026)*	11.485 (< 0.001)***	2.884 (0.187)	141.775 (0.062)+
	[-1015.107, -68.870]	[6.963, 16.006]	[-1.406, 7.174]	[-7.046, 290.596]
cluster4	38.660 (0.908)	12.442 (< 0.001)***	2.486 (0.414)	72.090 (0.495)
	[-621.462, 698.782]	[6.134, 18.750]	[-3.500, 8.472]	[-135.553, 279.733]
imean(cluster2)	316.809 (0.595)	-10.706 (< 0.001)***	2.634 (0.516)	-34.064 (0.840)
	[-851.978, 1485.595]	[-15.767, -5.646]	[-5.316, 10.584]	[-364.664, 296.536]
imean(cluster3)	-69.820 (0.932)	16.174 (< 0.001)***	8.663 (0.118)	-240.635 (0.296)
	[-1667.212, 1527.572]	[9.417, 22.931]	[-2.137, 19.464]	[-691.613, 210.343]
imean(cluster4)	-667.932 (0.717)	0.184 (0.980)	9.338 (0.449)	-139.560 (0.788)
	[-4284.458, 2948.594]	[-14.459, 14.827]	[-14.837, 33.513]	[-1156.856, 877.737]
SD (Intercept)	1429.777	3.863	9.020	395.484
SD (Observations)	851.898	8.141	7.725	267.967
pR2_fe	0.03	0.49	0.07	0.02
pR2_total	0.75	0.58	0.61	0.69

возможных сочетаний между этими двумя парами кластеров; они представлены на рис. 3 (правая часть).

По визуализации видно, что, хотя выраженная доля представителей каждого кластера сохраняет его вне зависимости от того, на каких данных эти кластеры выделялись, определенная доля испытуемых все-таки “меняет” свой кластер. Однако эта смена кластера не является случайной — на графике хорошо видны два необычных паттерна:

1. Кластеры 3 и 4 взаимоисключают друг друга — нет ни одного наблюдения, где испытуемый попадал бы в оба кластера одновременно. Это может свидетельствовать о том, что эти два кластера отражают в некоторой степени взаимоисключающие, качественно различные состояния,

в то время как 1-й и 2-й кластеры обозначают некоторые переходные состояния, являющиеся мостиком между двумя.

2. При этом наблюдается неожиданная асимметрия: 3–4-й кластеры сменяются на 1–2-й гораздо чаще, чем наоборот. Гипотеза о том, что это может означать, приведена ниже.

Какие процессы могут стоять за этими поведенческими изменениями? В наших прошлых работах (Dorokhov et al., 2019, 2021) было показано существование двух типов “фазических активационных паттернов”, предшествующих пробуждению и возобновлению активности: альфа-активность при пробуждении от 1-й стадии сна и медленноволновые осцилляции (К-комплексы) при пробуждении от 2-й стадии сна. Учитывая среднюю частоту засыпаний в те-

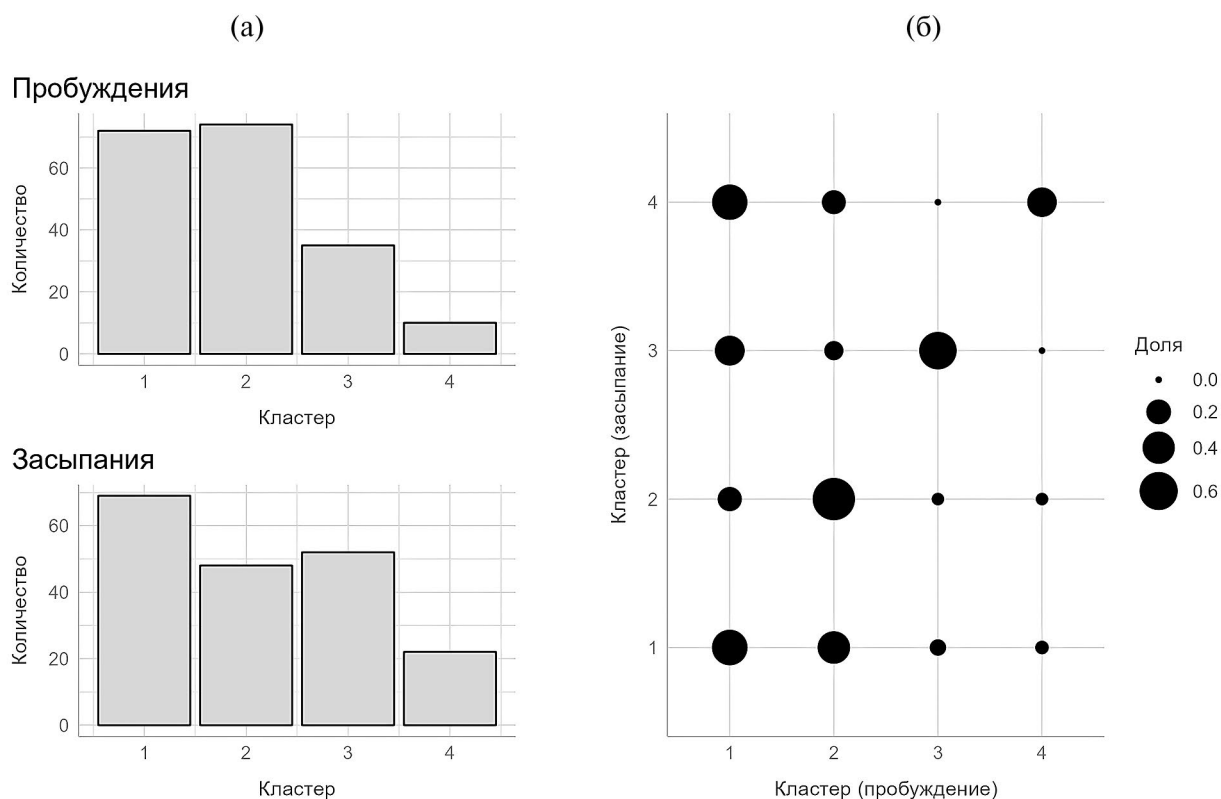


Рис. 3. (а) — размеры кластеров, полученных на основе пробуждений (верхняя часть графика) и размеры аналогичных им кластеров, полученных на основе засыпаний (нижняя часть графика). По оси X представлен номер кластера, по оси Y — количество наблюдений в каждом кластере. (б) — диаграмма, показывающая доли каждого сочетания “кластер засыпания — кластер пробуждения” относительно всех вариантов для каждого кластера засыпания по отдельности. По оси X представлены “кластеры пробуждений”, по оси Y — “кластеры засыпаний”. Диаметр точки кодируется доля — чем больше точка, тем большую долю составляет такое сочетание кластеров.

Fig. 3. (a) — the sizes of clusters obtained on the basis of sleep-wake transitions (upper part of the graph) and the sizes of similar clusters obtained on the basis of wake-sleep transitions (lower part of the graph). The cluster number is shown on the X-axis, and the number of observations in each cluster is shown on the Y-axis. (b) — a diagram showing the proportions of each combination of “wake-sleep cluster — sleep-wake cluster” relative to all variants for each wake-sleep cluster separately. “Sleep-wake clusters” are represented on the X-axis, and “wake-sleep clusters” on the Y-axis. The diameter of the point encodes the proportion — the larger the point, the greater the proportion of such a cluster combination.

чение проб исследования, можно предположить, что в нашем случае доминирует именно паттерн 1-го типа; мы предлагали эту гипотезу в нашем прошлом исследовании (Manaenkov et al., 2023), опираясь на работы Kalauzi и описанные в них паттерны фазовой рассинхронизации альфа-активности между разными электродами ЭЭГ при наступлении дремотного состояния (Kalauzi et al., 2012, 2018).

Однако в текущей работе появляется дополнительное наблюдение: если предположить, что “переходы” между кластерами сна и бодрствования отражают переходы между разными состояниями системы, то описанная выше асимметрия в переходе между 3–4-м и 1–2-м кластерами похожа на гистерезис. Гистерезис — это феномен, наблюдающийся в сложных динамических системах и отражающий зависимость текущего состояния системы от ее прошлого; он может выражаться в относительной легкости перехода системы из состояния 1 в состояние 2, но при этом более сложным переходом из состояния 2 в состояние 1 (Korfová, 2006).

Подобный результат очень интересен в свете исследования Hyoungkyu Kim: авторы исследовали феномен гистерезиса при смене уровней бодрствования на фоне анестезии, а также сравнивали полученные результаты с формальной моделью (Kim et al., 2018). Авторы показывают, что наиболее выраженный гистерезис наблюдается именно в альфа-диапазоне, причем выражается он не в изменении мощности ритмической активности, а в изменениях функциональной связности. В таком случае не исключено, что разнообразие полученных нами кластеров и их сочетаний между сном и бодрствованием отображает функциональные перестройки альфа-активности в процессе выполнения поведенческого теста.

Нельзя при этом упускать и вклад активности, связанной с пробуждением из более глубоких стадий сна. В этом плане интересны работы Яковенко, в которых испытуемые достигали 2-й стадии сна при выполнении психомоторного теста (Yakovenko, Petrenko, Cheremushkin et al., 2023; Yakovenko, Petrenko, Tkachenko et al., 2023). В них описана асимметрия, связанная с амплитудной синхронизацией между ритмами — в первую очередь альфа и тета в левом полушарии, наблюдаемая до пробуждения. Притом количество асимметричных связей уменьшается по мере приближения испытуемого к моменту пробуждения; это может говорить о большей синхронизации

между полушариями в момент пробуждения, что может объяснять отсутствие “глобальной” асимметрии в большинстве проб нашего исследования. Тем не менее взаимосвязь между альфа- и тета-активностью и ее роль в формировании наших поведенческих кластеров все еще может быть интересным направлением дальнейших исследований.

Для дальнейших исследований предполагается построение классификатора, который позволит нам присваивать номер кластера лабораторным данным. Таким образом мы сможем узнать, какие поведенческие кластеры чаще всего формируются в лабораторных условиях, насколько они похожи на получившиеся у нас кластеры (не являются ли они результатом экстраполяции), — и получить ответы на вопросы, связанные с возможными физиологическими механизмами формирования этих кластеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На 73 испытуемых в 191 исследовании были выделены 4 качественно и количественно различных кластера, основанные на том, с какой руки возобновлялась активность испытуемого после пробуждения от короткого сна. Кластеры демонстрируют корреляции с показателями психомоторного теста, отражающими уровень сонливости — для наименее “сонливого” кластера характерно более стереотипное чередование “пробуждений разными руками”, для наиболее “сонливого” — меньшая предсказуемость паттернов во времени. Показано, что 3-й и 4-й кластеры никогда не сменяют друг друга между засыпаниями и пробуждениями и чаще сменяются на 1–2-й кластер, чем наоборот. Предполагается, что за результатами стоит динамика функциональной связности в разных ЭЭГ-диапазонах.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Е. Манаенков, В.Б. Дорохов, — концепция и руководство работой; Д.С. Свешников, Е.Б. Якунина, В.И. Торшин — проведение экспериментов; А.Е. Манаенков — анализ и визуализация данных; А.Е. Манаенков — написание текста статьи; В.Б. Дорохов, Н.В. Лигун — редактирование текста статьи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование было одобрено этическим комитетом Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук (протокол № 2 от 3 июня 2019 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Шеповальников А.Н., Цицеришин М.Н., Зайцева Л.Г., Гальперина Е. И. Особенности системного взаимодействия разных областей коры левого и правого полушарий мозга в различных стадиях сна у человека. *Российский Физиологический Журнал им. И.М. Сеченова*. 2012. 98 (10): 1228–1241.

Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *British Journal of Psychology* (London, England: 1953). 1970. 61 (3): 303–321.
<https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1970.tb01248.x>

Bandt C., Pompe B. Permutation entropy: A natural complexity measure for time series. *Physical Review Letters*. 2002. 88 (17): 174102.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.88.174102>

Benca R.M., Obermeyer W.H., Larson C.L., Yun B., Dolski I., Kleist K.D. et al. EEG alpha power and alpha power asymmetry in sleep and wakefulness. *Psychophysiology*. 1999. 36 (4): 430–436.

Casagrande M., Bertini M. Night-time right hemisphere superiority and daytime left hemisphere superiority: A repatterning of laterality across wake-sleep-wake states. *Biological Psychology*. 2008. 77 (3): 337–342.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.11.007>

Dorokhov V.B., Malakhov D.G., Orlov V.A., Ushakov V.L. Experimental Model of Study of Consciousness at the Awakening: FMRI, EEG and Behavioral Methods. *Biologically Inspired Cognitive Architectures* 2018. Ed. Samsonovich A.V. Springer International Publishing. 2019. 82–87 pp.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-99316-4_11

Dorokhov V.B., Tkachenko O.N., Ushakov V.L., Chernorizov A.M. Neuronal Correlates of Spontaneous Awakening and Recovery of Psychomotor Performance. *Advances in Cognitive Research, Artificial Intelligence and Neuroinformatics*. Eds. Velichkovsky B.M., Balaban P.M., Ushakov V.L. Springer International Publishing. 2021. 429–435.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-71637-0_49

Efron B. Better Bootstrap Confidence Intervals. *Journal of the American Statistical Association*. 1987. 82 (397): 171–185.
<https://doi.org/10.2307/2289144>

Kalauzi A., Vuckovic A., Bojić T. EEG alpha phase shifts during transition from wakefulness to drowsiness.

International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology. 2012. 86 (3): 195–205.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.04.012>

Kalauzi A., Vuckovic A., Bojić T. New complexity measures reveal that topographic loops of human alpha phase potentials are more complex in drowsy than in wake. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2018. 56 (6): 967–978.
<https://doi.org/10.1007/s11517-017-1746-3>

Kim H., Moon J.-Y., Mashour G.A., Lee U. Mechanisms of hysteresis in human brain networks during transitions of consciousness and unconsciousness: Theoretical principles and empirical evidence. *PLOS Computational Biology*. 2018. 14 (8): e1006424.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006424>

Kopfová J. Hysteresis in biological models. *Journal of Physics: Conference Series*. 2006. 55: 130–134.
<https://doi.org/10.1088/1742-6596/55/1/012>

Krueger J.M., Nguyen J.T., Dykstra-Aiello C.J., Taishi P. Local sleep. *Sleep Medicine Reviews*. 2019. 43: 14–21.
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.10.001>

Lau Z.J., Pham T., Chen S.H.A., Makowski D. Brain entropy, fractal dimensions and predictability: A review of complexity measures for EEG in healthy and neuropsychiatric populations. *European Journal of Neuroscience*. 2022. 56 (7): 5047–5069.
<https://doi.org/10.1111/ejn.15800>

Lempel A., Ziv J. On the Complexity of Finite Sequences. *IEEE Transactions on Information Theory*. 1976. 22 (1): 75–81.
<https://doi.org/10.1109/TIT.1976.1055501>

Long J.A. panelr: Regression Models and Utilities for Repeated Measures and Panel Data (0.7.8) [Computer software]. 2023.
<https://cran.r-project.org/web/packages/panelr/index.html>

Lyamin O.I., Lapierre J.L., Mukhametov L.M. Sleep in Aquatic Species. *Encyclopedia of Sleep*. Ed. Kushida C. Waltham, MA: Elsevier, 2013. 57–62 pp.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378610-4.00013-9>

Lyamin O.I., Mukhametov L.M., Siegel J.M. Sleep in the northern fur seal. *Current Opinion in Neurobiology*. 2017. 44: 144–151.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.04.009>

Lyamin O.I., Siegel J.M. Sleep in Aquatic Mammals. *Handbook of Behavioral Neuroscience*. 2019. 30: 375–393.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813743-7.00025-6>

Ma N., Ning Q., Li M., Hao C. The First-Night Effect on the Instability of Stage N2: Evidence from the Activity of the Central and Autonomic Nervous Systems. *Brain Sciences*. 2023. 13 (4): 4.
<https://doi.org/10.3390/brainsci13040667>

Manaenkov A.E., Prokhorenko N.O., Sveshnikov D.S., Yakunina E.B., Bakayeva Z.V., Torshin V.I. et al. Behavioral measurement of interhemispheric

- interactions during multiple episodes of falling asleep. *The European Physical Journal Special Topics*. 2023. <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-023-01054-6>
- Mascetti G.G.* Unihemispheric sleep and asymmetrical sleep: Behavioral, neurophysiological, and functional perspectives. *Nature and Science of Sleep*. 2016. 8: 221–238. <https://doi.org/10.2147/NSS.S71970>
- Mayeli A., Janssen S.A., Sharma K., Ferrarelli F.* Examining First Night Effect on Sleep Parameters with hd-EEG in Healthy Individuals. *Brain Sciences*. 2022. 12 (2): 233. <https://doi.org/10.3390/brainsci12020233>
- McNeish D., Kelley K.* Fixed effects models versus mixed effects models for clustered data: Reviewing the approaches, disentangling the differences, and making recommendations. *Psychological Methods*. 2019. 24 (1): 20–35. <https://doi.org/10.1037/met0000182>
- Mukhametov L.M., Supin A.Y., Polyakova I.G.* Inter-hemispheric asymmetry of the electroencephalographic sleep patterns in dolphins. *Brain Research*. 1977. 134 (3): 581–584. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(77\)90835-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(77)90835-6)
- Nobili L., Ferrara M., Moroni F., De Gennaro L., Russo G.L., et al.* Dissociated wake-like and sleep-like electrocortical activity during sleep. *NeuroImage*. 2011. 58 (2): 612–619. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.032>
- Petrosian A.* Kolmogorov complexity of finite sequences and recognition of different preictal EEG patterns. *Proceedings Eighth IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems*. 1995. 212–217 pp. <https://doi.org/10.1109/CBMS.1995.465426>
- Rattenborg N.C., van der Meij J., Beckers G.J.L., Lesku J.A.* Local Aspects of Avian Non-REM and REM Sleep. *Frontiers in Neuroscience*. 2019. 13: 567. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00567>
- Roth C., Achermann P., Borbely A.A.* Frequency and state specific hemispheric asymmetries in the human sleep EEG. *Neuroscience Letters*. 1999. 271 (3): 139–142. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00048-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00048-8)
- Sekimoto M., Kato M., Kajimura N., Watanabe T., Takahashi K., Okuma T.* Asymmetric interhemispheric delta waves during all-night sleep in humans. *Clinical Neurophysiology*. 2000. 111 (5): 924–928. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00258-3](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00258-3)
- Shannon C.E.* A Mathematical Theory of Communication. *Bell System Technical Journal*. 1948. 27 (3): 379–423. <https://doi.org/10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x>
- Sulaman B.A., Wang S., Tyan J., Eban-Rothschild A.* Neuro-orchestration of sleep and wakefulness. *Nature Neuroscience*. 2023. 26 (2): 2. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01236-w>
- Tamaki M., Bang J.W., Watanabe T., Sasaki Y.* Night Watch in One Brain Hemisphere during Sleep Associated with the First-Night Effect in Humans. *Current Biology: CB*. 2016. 26 (9): 1190–1194. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.063>
- Tashakori M., Rusanen M., Karhu T., Grote L., Nath R.K., Leppänen T., Nikkonen S.* Interhemispheric differences of electroencephalography signal characteristics in different sleep stages. *Sleep Medicine*. 2024. 117: 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.03.024>
- Unakafov A.M., Keller K.* Conditional entropy of ordinal patterns. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 2014. 269: 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.physd.2013.11.015>
- Ward J.H.* Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *Journal of the American Statistical Association*. 1963. 58 (301): 236–244. <https://doi.org/10.1080/01621459.1963.10500845>
- Yakovenko I.A., Petrenko N.E., Cheremushkin E.A., Tkachenko O.N., Dorokhov V.B.* Interhemispheric Asymmetry of Connections of EEG Rhythms on Spontaneous Waking after Transient Episodes of Sleep while Performing a Monotonous Psychomotor Test. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2023. 53 (1): 12–15. <https://doi.org/10.1007/s11055-023-01384-x>
- Yakovenko I.A., Petrenko N.E., Tkachenko O.N., Gandina E.O., Puchkova A.N., Dorokhov V.B.* Interhemispheric asymmetry of the EEG rhythms coupling accompanies cognitive awakening during bimanual performance of a psychomotor test. *The European Physical Journal Special Topics*. 2023. <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-023-01060-8>
- Zhang Y., Hao J., Zhou C., Chang K.* Normalized Lempel-Ziv complexity and its application in bio-sequence analysis. *Journal of Mathematical Chemistry*. 2009. 46 (4): 1203–1212. <https://doi.org/10.1007/s10910-008-9512-2>

PATTERNS OF INTERHEMISPHERIC INTERACTIONS IN THE SHORT DAY SLEEP EPISODES

A. E. Manaenkov^{a, b, #}, N. V. Ligun^a, D. S. Sveshnikov^c, E. B. Yakunina^c, V. I. Torshin^c,
V. B. Dorokhov^a

^a *Laboratory of Neurobiology of Sleep and Wakefulness, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^b *Department of Psychophysiology, Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia*

^c *Department of Normal Physiology, Medical Institute of the Federal State Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia", Moscow, Russia*

[#]*e-mail: allomulder@gmail.com*

Previously, based on the material of multiple wake-sleep transitions when performing a bimanual psychomotor test based on a mobile app, we identified and interpreted 4 qualitatively different patterns of behavioral activity. In the same 191 1-hour experiments within 73 students we analyzed the data to see how interhemispheric interactions change when waking up from sleep. Using the Ward hierarchical clustering method, 4 clusters were identified. The average values of behavioral indicators in clusters were estimated, two sets of clusters were compared using Pearson's chi-square test. It is shown that the pronounced pattern of asymmetry between the hands is the rarest; for the least "sleepy" cluster, alternating awakenings with different hands is characteristic, for the most "sleepy" – the least predictability of patterns over time. It is also shown that the "asymmetric" and "sleepy" clusters never switched each other between falling asleep and waking up, and are more often switched by the remaining two clusters than vice versa. The results obtained can reflect the dynamics of interhemispheric interactions during sleep-wake transitions. It is argued that the differences between the clusters are due to the restructuring of functional connectivity in different ranges of EEG activity.

Keywords: psychomotor test, mobile app, asymmetrical sleep, hysteresis