

МОЗГ КАК АДАПТИВНЫЙ ФИЛЬТР: СТАЦИОНАРНЫЙ СЛУХОВОЙ ОТВЕТ НА АУДИОСТИМУЛЫ НА ОСНОВЕ БИНАУРАЛЬНЫХ БИЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ ДНЕВНОГО СНА ЧЕЛОВЕКА

© 2022 г. Д. Е. Шумов^{1, *}, Д. С. Свешников², Е. Б. Якунина², З. В. Бакаева²,
О. В. Манкаева², В. Б. Дорохов¹

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

²Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

*E-mail: dmitry-shumov@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.06.2022 г.

После доработки 28.06.2022 г.

Принята к публикации 29.06.2022 г.

Одним из видов звуковых стимулов, исследуемых в качестве средств неинвазивного улучшения сна, являются т.н. “бинауральные биения” (ББ), ощущение, возникающее у слушателя в ответ на предъявление раздельно в правое и левое ухо двух монотонных, слегка отличающихся по высоте, звуков. Преимущество данного вида стимуляции заключается в том, что ББ ощутимы даже при очень малой громкости звука, по сути, граничащей с порогом слуха, т.е. такой стимул создает мало помех для сна. Однако исследовать закономерности его воздействия затруднительно ввиду слабости электрофизиологического отклика мозга. В данной работе поставлена цель проверить гипотезу резонанса (brainwave entrainment) в применении к аудиостимулам на основе ББ, предъявляемым в процессе кратковременного дневного сна человека. Полученные результаты демонстрируют не предусмотренную упомянутой гипотезой изменчивость стационарного слухового ответа (ССО) в зависимости от частоты ББ-стимула и стадии сна. Это необходимо учитывать при прогнозировании эффективности неинвазивных средств улучшения сна на основе эффекта ББ. Кроме того, анализ спектров ССО позволяет выдвинуть гипотезу, что засыпающий человеческий мозг проявляет себя по отношению к звуковым стимулам как саморегулирующая система, усиливающая те элементы слухового отклика на эти стимулы, которые способствуют углублению естественным образом наступающего сна.

Ключевые слова: бинауральные биения, слуховые вызванные потенциалы, стационарный слуховой ответ, дневной сон, инсомния

DOI: 10.31857/S0869813922080076

Актуальной темой прикладной сомнологии является поиск неинвазивных средств помощи при инсомнии. Одним из перспективных средств такого рода является акустическая (звуковая) стимуляция. В настоящее время акустическое воздействие для улучшения сна реализовано в коммерческих устройствах с обратной связью [1], в устройствах светозвуковой стимуляции (т.н. “майнд-машинах”, [2]), а также декларируется в аудиозаписях психотерапевтической направленности [3, 4] и некоторых онлайн-приложениях.

Что касается изучаемых типов звуковых стимулов для улучшения сна, то они варьируют от музыки, которая обладает сложной частотно-временной структурой, до

простых последовательностей щелчков или биений низкой частоты. В последнем случае объектом изучения являются как акустические, или “монауральные” биения, представляющие собой амплитудную модуляцию громкости звука, так и т.н. “бинауральные биения” (ББ) – психоакустическое явление, возникающее в ответ на предъявление раздельно в правое и левое ухо двух слегка отличающихся по высоте звуков [5]. Уникальность ББ по сравнению с другими звуковыми стимулами для улучшения сна заключается в том, что человек может ощутить их на очень малой громкости звука, по сути, граничащей с порогом слуха [5], т.е. такой стимул создает мало помех при засыпании. В области потребительской продукции в виде аудиозаписей и программных приложений тема ББ уже более 40 лет вызывает активный интерес, опирающийся на устные свидетельства об их эффективности, как правило, не подтвержденные научными данными.

Методы исследований влияния звуковых стимулов на ЭЭГ сна. Наиболее распространенным подходом к исследованию влияния звуковых стимулов на сон является анализ слуховых вызванных потенциалов (СВП). СВП, регистрируемые во сне, отличаются от таковых в бодрствующем состоянии, во всяком случае это относится к длиннотентным СВП (ДСВП), в то время как ранние компоненты изменяются мало [6]. То есть латентность и амплитуда компонент ДСВП меняются как при переходе из бодрствования в сон, так и на отдельных стадиях сна [7–9]. Физиологические причины этих изменений изучены не до конца, а потому интерпретировать их следует с осторожностью.

Влияние стимулов на основе ББ тоже можно обнаружить путем наблюдения ДСВП. Но с помощью методов анализа латентности и амплитуды компонент ДСВП сделать это непросто ввиду крайне слабого влияния указанных стимулов на амплитуду ЭЭГ. Кроме того, трудности создает большая вариабельность параметров ДСВП, которая зависит как от фазы ЭЭГ-активности испытуемого в момент подачи стимула, так и от индивидуальной чувствительности к стимулу. Все это требует привлечения больших групп испытуемых, что не всегда доступно.

Альтернативным методом исследования является анализ стационарного слухового ответа ЭЭГ (ССО, англ. ASSR – “Auditory Steady State Response”). ССО представляет собой регистрируемый с помощью ЭЭГ ответ мозга на частотно-специфические звуковые стимулы, непрерывно звучащие в течение достаточно длительного промежутка времени, обычно не менее 1 с, для получения приемлемого разрешения по частоте. При этом составляющие частотные компоненты стимулов должны оставаться постоянными по амплитуде и фазе [10]. В случае сложного стимула, например, биений, ССО повторяет их огибающую и таким образом влияет на ЭЭГ-активность [11]. В отличие от ДСВП, для описания которых используют параметры амплитуды и латентности компонентов, в случае ССО принято использовать амплитудно-частотные и фазовые характеристики спектра. Чаще всего данная методика применяется в отоларингологии, поскольку позволяет объективно оценить слуховую чувствительность как у людей с нормальным слухом, так и с различными его нарушениями. Ее достоинствами являются устойчивость к точности представления исходных данных [12] и простота интерпретации полученных результатов [10].

Гипотеза резонанса. Основной рабочей гипотезой, объясняющей воздействие на сон ритмических звуковых (вообще говоря, – любых сенсорных) стимулов, является гипотеза резонанса (англ. “brainwave entrainment” [13]). Согласно этой гипотезе, ритмический стимул навязывает ритм ЭЭГ, и далее, по принципу обратной связи, этот навязанный ритм влияет на уровень бодрствования человека. Таким образом, стимулы с частотами, свойственными ЭЭГ сна, т.е. 1–7 Гц, должны углублять сон, а стимулы с частотами, свойственными ЭЭГ бодрствования, – препятствовать сну. Однако справедливость этого утверждения в процессе засыпания не очевидна. На-

пример, изменения в спектре ЭЭГ под воздействием ритмического аудиостимула могут быть *не только* на его основной частоте. Они могут иметь место также на других частотах спектра ЭЭГ, например, на частотах, являющихся гармониками и субгармониками основной частоты стимула. Т.е. звуковая стимуляция с частотой 16 Гц может вызывать ССО на частотах 8 и 4 Гц, а звуковая стимуляция с частотой 6 Гц – вызывать ССО на частоте 12 Гц. Соответственно характер влияния на уровень бодрствования таких стимулов может быть разным. Вероятно, он зависит от ряда сопутствующих факторов, которые предстоит исследовать. В работе [14] в качестве таких факторов указаны текущая потребность во сне и характер ЭЭГ-активности, определяемый, в первую очередь, уровнем бодрствования (стадией сна). Согласно результатам [14], предъявление изохронных акустических стимулов с частотой 40 Гц в фазе медленного сна приводит к достоверному увеличению плотности “сонных веретен” по сравнению с контролем, т.е. к углублению сна, хотя в спектре ЭЭГ эта частота находится далеко за пределами как диапазона 1–7 Гц, свойственного медленному сну, так и диапазона 11–16 Гц, свойственного “сонным веретенам”. Такого рода факты требуют осторожности использования гипотезы резонанса при прогнозировании эффективности тех или иных ритмических звуковых стимулов для регулирования сна.

Наличие вышеупомянутых гармоник ССО в состоянии бодрствования показано для стимулов на основе акустических биений 40 и 80 Гц в работе [15]. В исследовании [16] аналогичный эффект был отмечен для акустических стимулов с частотами 4, 6, 8, 12, 20 и 40 Гц; кроме того, для частот 4 и 20 Гц он наблюдался также на 2-й (N2) и 3-й (N3) стадиях сна.

Что касается изменений ССО в зависимости от уровня бодрствования, то данный вопрос исследован в ряде работ, касающихся сна и применения общих анестетиков. Например, снижение мощности ССО во сне показано для акустических стимулов 40 Гц в работе [17], в которой, однако, не проводилось полноценное стадирование сна. В работе [18] показано последовательное снижение мощности 40 Гц ССО при переходе от бодрствования (W) к стадиям сна N1 (1-я стадия, дремота), N2 и N3. В обеих упомянутых работах частота акустической стимуляции была 40 Гц, поскольку целью работ было исследование не стимулов, способных повлиять на сон, а стимулов, дающих максимально амплитудный ССО. Тем не менее, в работе [16] диапазон частот исследованных во сне акустических стимулов был значительно расширен в сторону низких частот. Как было установлено, мощность ССО для всех этих частот (4, 6, 8, 12 и 20 Гц) также снижается на стадиях N2 и N3 медленного сна. При этом поведение ССО на стадии N1 осталось не исследованным. Результаты [16] относительно акустических стимулов могут служить ориентиром того, чего можно ожидать от ССО в случае стимулов на основе ББ, учитывая схожесть локализации и нейрофизиологических механизмов отклика мозга на акустические биения и ББ [11, 20]. Особенно интересны низкочастотные ББ-стимулы (<7 Гц), потенциально пригодные для воздействия на сон согласно гипотезе резонанса. Тем не менее, ССО во сне на стимулы на основе ББ, в отличие от стимулов на основе акустических биений, к настоящему времени мало изучен. Например, в работе [19] исследован ССО на музыку с эффектом ББ, предъявляемую в процессе дневного сна. Достоверных различий спектра ССО на частотах ББ с контрольными опытами (без стимула) в этой работе обнаружено не было, что можно объяснить сложностью частотно-временной структуры использованного стимула (музыки).

Таким образом, в данной работе была поставлена задача сравнить ССО для ББ 3-х разных частот – 4, 8 и 16 Гц – в процессе кратковременного дневного сна человека, с целью проверить применимость в данной ситуации сформулированной выше гипотезы резонанса.

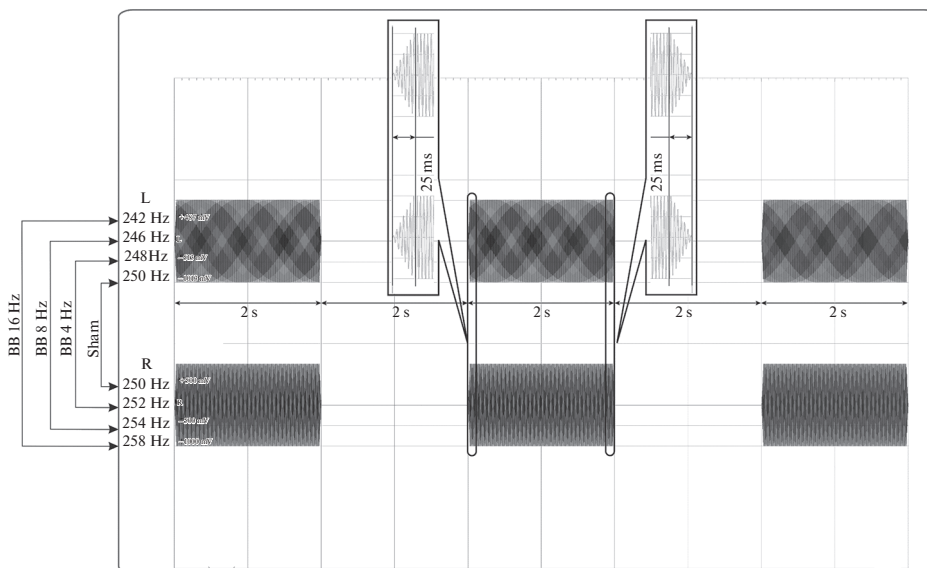


Рис. 1. 10-секундный фрагмент звукового стимула.

Стимул представлял собой чередующиеся 2-секундные промежутки тишины и 2-секундные периоды монотонного звука громкостью 61 дБ. Время нарастания и спада звука составляло 25 мс. Скобками слева связаны пары акустических частот, предъявленных в левое (L) и правое (R) ухо испытуемых, которые порождали эффект ББ 4, 8, 16 Гц, либо отсутствие биений (sham).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стимулы

В данном исследовании были использованы стимулы, которые представляли собой участки монотонного звука длительностью 2 с, чередующиеся с 2-секундными паузами (рис 1). Громкость звука составляла 61 дБ уровня звукового давления (УЗД). Длительность нарастания и спада громкости – 25 мс. Эффект ББ, частота которых составляла либо 4, либо 8, либо 16 Гц, достигался за счет отличия высоты звука в правом и левом каналах. В контрольных опытах предъявляли звук без биений. Высота звука была следующей:

ББ 4 Гц: Левый канал – 248 Гц; Правый канал – 252 Гц.

ББ 8 Гц: Левый канал – 246 Гц; Правый канал – 254 Гц.

ББ 16 Гц: Левый канал – 242 Гц; Правый канал – 258 Гц.

Контроль: Левый канал – 250 Гц; Правый канал – 250 Гц.

Данные частоты ББ были выбраны потому, что, согласно гипотезе резонанса, они должны влиять на разные спектральные диапазоны ЭЭГ (дельта/тета, тета/альфа и бета соответственно). Выбор несущей частоты звука 250 Гц позволяет корректно сопоставить результаты данного эксперимента с результатами других исследований [11].

Испытуемые

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Экспериментальная группа состояла из 27 студентов медицинского факультета Российского университета дружбы народов (16 мужчин и 11 женщин; от 18 до 31 года; средний возраст 20.7 ± 3.1 года). Со всеми участниками было подписано информированное согласие на участие в эксперименте. Все они декларировали отсутствие нарушений сна и назначенных препаратов, способных повлиять на уровень активности. Каждый испытуемый участвовал в четырех опытах (три – с предъявлением ББ и один – контроль). В первых 3 опытах предъявляли стимулы на основе ББ. Их предъявляли по контрбалансированной простой слепой схеме, т.е. испытуемый не знал, какая из 3 выбранных случайным образом частот ББ использована в конкретном опыте. Четвертый по счету опыт всегда был контрольным. Испытуемые должны были воздерживаться от курения и приема пищевых стимуляторов (кофе, чая и им подобных) в день эксперимента, а также от приема пищи за 2 ч до опыта. Перед каждым опытом участникам эксперимента давали устную инструкцию не препятствовать естественному наступлению сна и, по возможности, прислушиваться к предъявляемым звуковым сигналам. Также фиксировали время дня, когда ставили опыт (с 12 до 18 ч) и пол испытуемых. Серия из 4 опытов с каждым испытуемым была выполнена в промежуток от 4 до 30 дней (среднее: 8.8 ± 7.3 дня).

Методика сбора данных

Полисомнограммы (ПСГ), в составе 19 каналов ЭЭГ, подключенных по монополярной схеме 10–20 с двумя референтными электродами на мастоидных костях, одного канала электроокулограммы, одного канала электрокардиограммы, регистрировали при помощи усилителя “Нейровизор БММ-36” (ООО “Медицинские компьютерные системы”, Москва), с электродным шлемом “MCSleep” и программным обеспечением NeoRec 1.4. Частота дискретизации сигнала составляла 1000 Гц, были использованы высоко- и низкочастотный, а также режекторный, фильтры (0.5, 35 и 50 Гц соответственно). Одновременно с ПСГ, при помощи того же оборудования и с той же частотой дискретизации, записывали сигнал от двух звуковых каналов стимула.

В течение опыта испытуемый находился в звуко-, свето-защищенном помещении, при стабильной температуре 24°C. После наложения электродов (прессованный Ag/AgCl) испытуемый в стереонаушниках (Sennheiser HD-575, импеданс – 120 Ом, чувствительность – 97 дБ УЗД/мВт) располагался на кушетке. Ему давали устную инструкцию прислушиваться к биениям в звуке и, если получится, – уснуть, затем давали команду закрыть глаза, и 1 мин вели фоновую регистрацию ПСГ. Далее включали звуковой стимул, а по окончании стимуляции, длительность которой составляла 20 мин, испытуемого будили.

Методика обработки данных

Все ПСГ испытуемых были визуально стадированы согласно рекомендациям Американской академии медицины сна [21] с эпохой 30 с. Вычисления ССО проводили при помощи последовательности команд в среде Matlab согласно следующей процедуре (1):

1.1. Из каждой многоканальной ПСГ выделяли сигналы отведений С3 и С4, поскольку они являются стандартными в сомнологических исследованиях, позволяя оценивать активность как передних, так и задних областей головного мозга, и наименее подвержены влиянию артефактов. Также выделяли один звуковой канал (левый).

1.2. Для звукового сигнала строили огибающую, по которой ставили метки стимула. Таким образом, весь 20-минутный период записи делился на 300 интервалов по 4 с.

1.3. Визуально анализировали ЭЭГ-сигнал (при необходимости – всю ПСГ целиком), на предмет артефактов. Метки стимула, приходящиеся на интервалы с артефактами, удаляли.

1.4. Делали усреднение оставшихся 4-секундных интервалов для каждого испытуемого по отдельности.

1.5. При помощи дискретного преобразования Фурье, для каждого из полученных на этапе 1.4 индивидуальных ДСВП на временном участке от 1000 до 2000 мс (рис. 2), после линейного детрендинга, вычисляли амплитуды $A(f)$ спектра ЭЭГ в отведениях С3 и С4, для частот f в интервале от 2 до 20 Гц, с шагом 1 Гц.

1.6. Для каждого из 19 значений частоты f вычисляли относительную мощность $P_{\text{отн}}(f)$ как отношение квадрата соответствующего коэффициента Фурье $A^2(f)$ к средней мощности той же ДСВП, но на фоновом участке от 3000 до 4000 мс, где отсутствовал стимул (см. рис. 1):

$$P_{\text{отн}}(f) = A^2(f) / \langle P_{\text{фон}} \rangle, \quad (1)$$

$$\text{где } \langle P_{\text{фон}} \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=2}^{20} A^2(i)_{\text{фон}}; \quad N = 19.$$

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ временных параметров сна

На основе гипнограмм испытуемых в каждом из 81 опытов с предъявлением ББ были определены: общее время сна, латентность 1-й стадии сна, латентность 2-й стадии сна, длительность 1-й стадии сна, суммарная длительность 2-й и 3-й стадий сна. Длительность 2-й и 3-й стадий подсчитывали совокупно, поскольку, в силу небольшой длительности опытов, 3-я стадия сна наблюдалась у испытуемых лишь эпизодически. В случае отсутствия у испытуемого признаков сна или 2-й его стадии соответствующую латентность 1-й или 2-й стадии приравнивали к 21 мин. Средние значения указанных величин приведены в табл. 1.

Дисперсионный анализ с повторными измерениями (3×2 гANOVA), учитывающий фактор пола испытуемых, показал достоверное влияние частоты стимула (фактора повторных измерений) на переменные “Латентность 2-й стадии сна”, “Суммарная длительность 2-й и 3-й стадий сна”, “Общее время сна”, а также значимое влияние смешанного фактора “пол \times частота стимула” на переменные “Латентность 2-й стадии сна” и “Суммарная длительность 2-й и 3-й стадий сна” ($p < 0.05$). Изолированное влияние фактора пола ни на одну из переменных не было достоверным.

Рис. 2. На усредненных по отведениям С3 и С4 ДСВП испытуемых серыми полосами выделены интервалы 1000–2000 и 3000–4000 мс, использованные в процессе вычисления ССО (рис. 3). Усреднение выполнено по всему времени опыта (20 мин) и, помимо периодов сна, включает в себя периоды бодрствования (W), о чем свидетельствует выраженная компонента P300 [7]. По оси абсцисс отложено время усреднения в мс; по оси ординат – амплитуда ДСВП. Стимул предъявляли на интервале 0–2000 мс; (a) – стимул ББ 4 Гц; (b) – стимул ББ 8 Гц; (c) – стимул ББ 16 Гц. Серая кривая обозначает контроль (“sham”). Влияние частоты ББ на СВП лучше всего выражено на интервале примерно 750–2000 мс, во всяком случае, для частот 4 и 16 Гц. Для частоты 8 Гц это влияние заметно слабо.

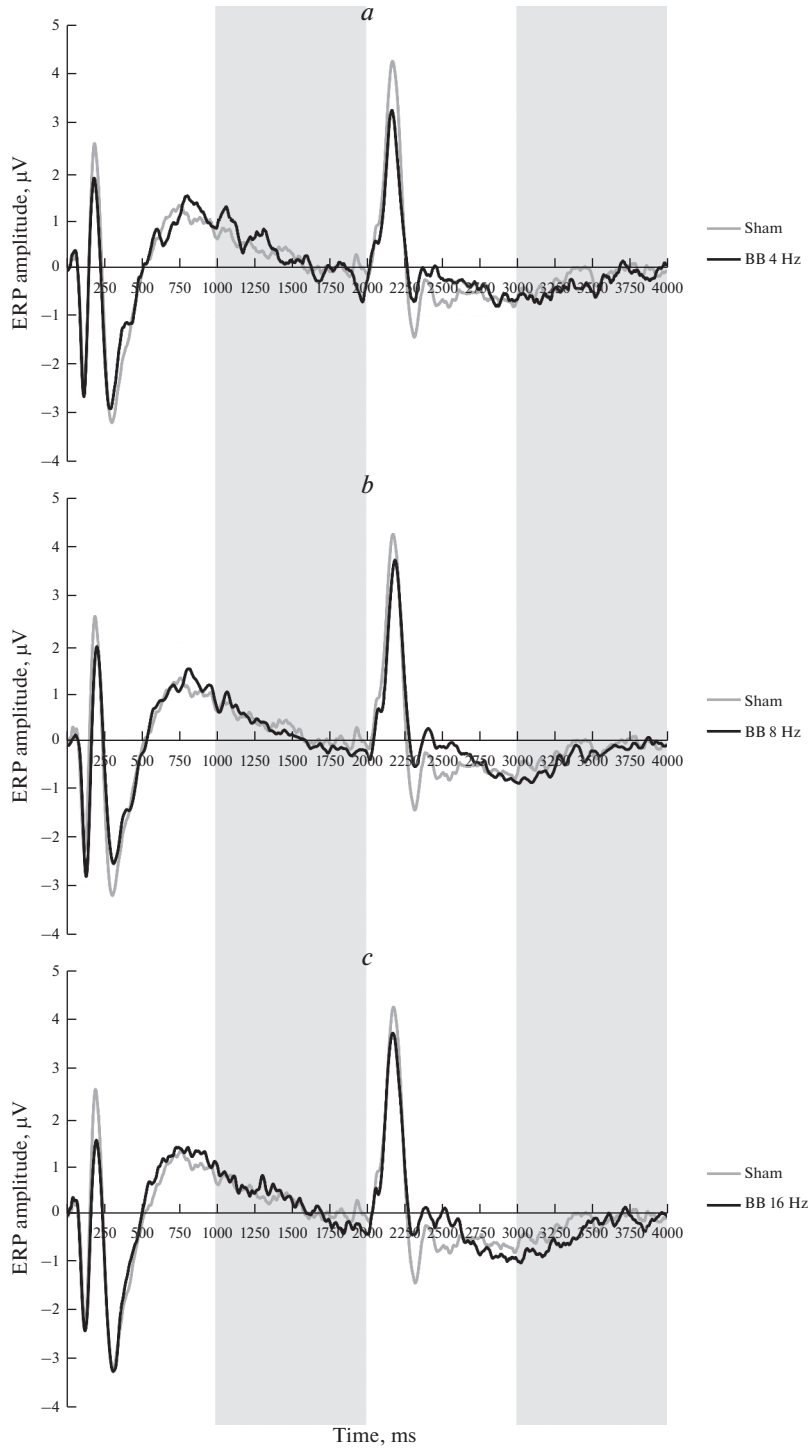


Таблица 1. Средние значения временных параметров сна испытуемых по итогам эксперимента. Скобкой отмечены статистически значимые различия на уровне $p < 0.05$, с учетом поправки Бонферрони на множественность сравнений

Параметр	Среднее значение \pm стандартное отклонение, мин		
	ББ 4 Гц	ББ 8 Гц	ББ 16 Гц
Общее время сна	13.1 \pm 6.7 └──────────┘	9.6 \pm 7.0 └──────────┘	10.5 \pm 7.3
Длительность 1-й стадии сна	7.8 \pm 4.3	6.6 \pm 4.8	7.0 \pm 5.3
Суммарная длительность 2-й и 3-й стадий сна	5.3 \pm 5.0 └──────────┘	3.0 \pm 4.2 └──────────┘	3.5 \pm 4.4
Латентность 1-й стадии сна	6.3 \pm 6.3	9.1 \pm 7.6	8.9 \pm 7.7
Латентность 2-й стадии сна	13.0 \pm 6.1 └──────────┘	16.1 \pm 5.6 └──────────┘	15.0 \pm 6.0

Анализ ССО

Первый этап анализа состоял в проверке предположения первой части гипотезы резонанса о наличии спектрального отклика ССО на частоте ББ стимула, т.е. что, например, стимул с частотой 4 Гц достоверно дает ССО на той же частоте. При этом амплитудное усреднение сигнала делали по всем безартефактным интервалам (1.4), безотносительно стадий сна.

В процессе статистической обработки для каждого из 3 значений частоты стимуляции f (4, 8, 16 Гц) была сформулирована отдельная нулевая гипотеза об отсутствии разницы средних значений $P_{\text{отн}}(f)$ в контрольных опытах и в опытах со стимуляцией. Гипотезы были проверены с помощью парного двустороннего t -критерия Стьюдента после логарифмического преобразования данных (для коррекции скошенности их распределения). Уровень достоверности для отклонения нулевых гипотез был принят $p < 0.05$. Итоги проверки гипотез (3 вида ББ против контроля) изображены на рис. 3.

Второй этап анализа имел целью исследовать спектр ССО отдельно для сна и бодрствования. Для решения поставленной задачи усреднение (п. 1.4 процедуры (1)) проводили отдельно для двух состояний испытуемых: бодрствования (W) и 1-й стадии сна (N1). Анализ для более глубоких стадий – 2-й и 3-й – не приведен ввиду слабой представленности этих стадий на гипнограммах испытуемых. Итоги изображены на рис. 4. Также для оценки достоверности различий был проведен дисперсионный анализ (2×2 ANOVA). Его необходимость продиктована возможной необъективностью прямого сравнения средних значений спектральной мощности отклика на стимул в состояниях W и N1, поскольку изменения могут быть вызваны естественными процессами засыпания, а не предъявлением стимула. Результаты анализа приведены в табл. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как видно из рис. 3, при усреднении по всему времени опыта, безотносительно сна или бодрствования, все три исследованных стимула (на основе ББ 4, 8 и 16 Гц) показали достоверный ССО на основной частоте ББ, что является подтверждением первой части гипотезы резонанса. Тем не менее, вторая ее часть, а именно прогнозирование эффективности навязывания сна на основе частоты ББ, присущей стимулу, остается спорной. Наилучшие временные показатели сна (общее время сна, длительность стадий N2 и N3, латентность N1 и N2) действительно наблюда-

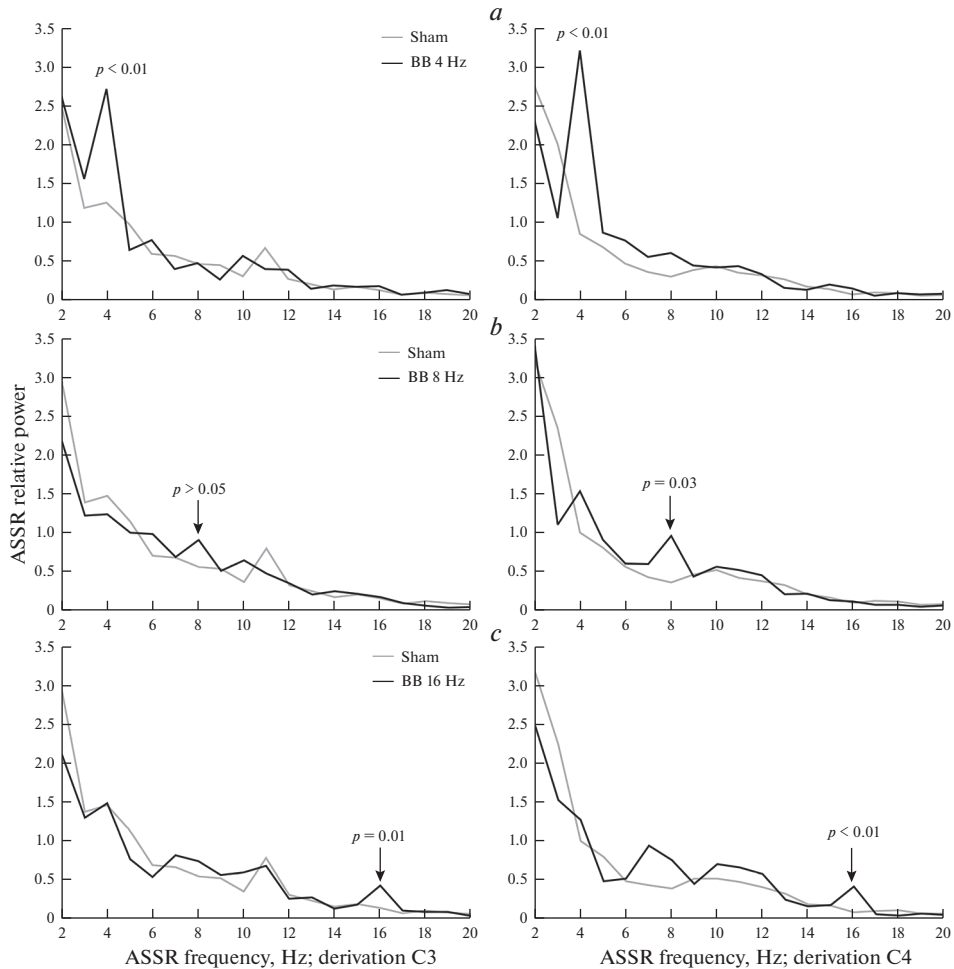


Рис. 3. Усредненные по всем испытуемым значения относительной мощности ССО в диапазоне от 2 до 20 Гц для отведений C3 и C4 по сравнению с контролем (“sham”). Индивидуальные усреднения произведены по всей длительности 20-минутной записи, включающей бодрствование и все стадии сна, наблюдавшиеся у испытуемого. По оси абсцисс отложена частота/спектра ССО в диапазоне от 2 до 20 Гц; по оси ординат – относительная мощность $P_{\text{отн}}$ спектра ССО (см. формулу (2)). Стрелками показаны различия отклика на основной частоте между стимулом и контролем. (a) – стимул 4 Гц; (b) – стимул 8 Гц; (c) – стимул 16 Гц.

ются при стимуляции с частотой 4 Гц (табл. 1). Однако между теми же показателями при частотах стимуляции 8 и 16 Гц значимых различий нет. Это можно объяснить кросс-частотным эффектом: аудиостимулы порождают отклик ЭЭГ не только на собственной частоте, но также на ее гармониках и субгармониках, которые в данном случае пересекаются: для стимула ББ 16 Гц 1-й и 2-й субгармониками будут 8 и 4 Гц, для стимула ББ 8 Гц частота 4 Гц будет 1-й субгармоникой, а 16 Гц – 1-й гармоникой; для стимула ББ 4 Гц частоты 8 и 16 Гц будут соответственно 1-й и 2-й гармониками (рис. 4). Причем, кросс-частотный эффект по-разному проявляется на стадиях W и N1. Например, стимул 16 Гц на стадии N1 достоверно порождает ССО на

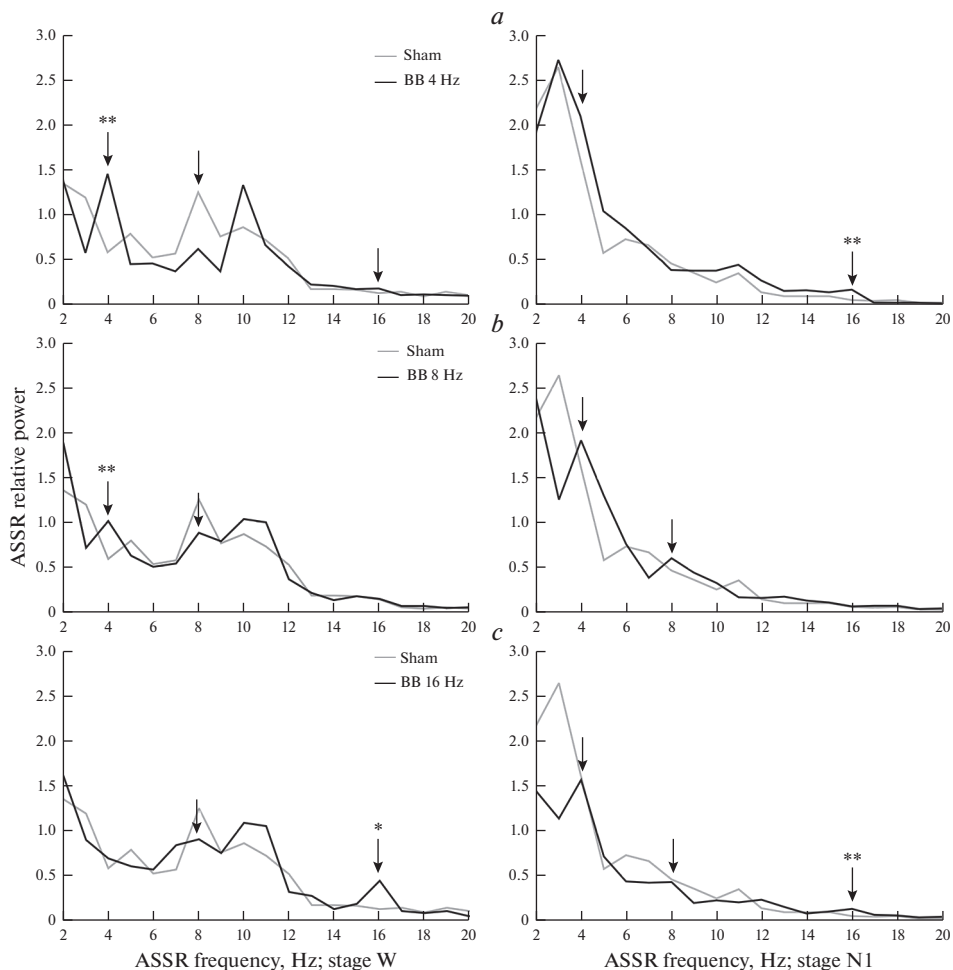


Рис. 4. Усредненный спектр ССО испытуемых на разных стадиях сна.

1-й столбец – бодрствование (W); 2-й столбец – 1-я стадия сна (N1). По оси ординат отложены средние по группе и по отведениям С3 и С4 значения относительной мощности ССО – $P_{\text{отн}}$ (см. формулу (1)).

По оси абсцисс отложена частота ССО в диапазоне от 2 до 20 Гц. Вертикальными стрелками показан отклик на частоте стимула, а также его видимых гармониках и субгармониках. Звездочками помечены значимые различия с контролем, по результатам дисперсионного анализа (2×2 ANOVA): * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$. См. также табл. 2.

2-й субгармонике 4 Гц (фактор “стадия” в табл. 2), что закономерно приводит к более быстрому, чем ожидалось в соответствии с гипотезой резонанса, засыпанию. Та же самая субгармоника 4 Гц наблюдается и для ББ-стимула 8 Гц. Этим фактом можно объяснить слабые отличия длительности 1-й стадии сна для всех трех видов ББ (табл. 1). Таким образом, полученные результаты демонстрируют не предусмотренную гипотезой резонанса изменчивость ССО в зависимости от частоты ББ-стимула и стадии сна. Эту изменчивость необходимо учитывать при прогнозировании эффекта неинвазивных средств помощи при инсомнии на основе ББ.

Данные выводы интересно сравнить с выводами работы [16], где похожее исследование проведено для стимулов на основе обычных акустических (монауральных)

Таблица 2. Статистический анализ (2×2 ANOVA) факторов, влияющих на мощность отдельных гармоник ССО (строка “гармоники ССО”) для каждого из 3-х исследованных стимулов на основе ББ: 4, 8, 16 Гц (столбец “Стимул”), в отведениях С3 и С4

Стимул	ССО гармоники		4 Гц		8 Гц		16 Гц	
	отведение		С3	С4	С3	С4	С3	С4
ББ 4 Гц	Фактор	Стадия	н/д	<0.01	н/д	н/д	н/д	<0.01
		Стимул	н/д	<0.01	н/д	н/д	<0.001	0.01
		Стадия \times стимул	н/д	0.03	н/д	н/д	н/д	н/д
ББ 8 Гц	Фактор	Стадия	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	н/д	н/д
		Стимул	н/д	0.03	н/д	н/д	н/д	н/д
		Стадия \times стимул	н/д	0.02	0.02	н/д	н/д	н/д
ББ 16 Гц	Фактор	Стадия	<0.01	<0.01	н/д	н/д	<0.001	<0.001
		Стимул	н/д	н/д	н/д	н/д	<0.001	<0.001
		Стадия \times стимул	н/д	0.05	н/д	н/д	н/д	н/д

Исследовано влияние 2-х факторов: “стадия” – W или N1 – и “стимул” – ББ или контроль. В таблице приведены p – уровни для 2 указанных факторов, а также их взаимодействия. Всего клеток 54: (3 гармоники) \times (2 отведения ЭЭГ) \times (2 фактора + 1 взаимодействие) \times (3 частоты стимула). “Н/д” означает, что нулевую гипотезу нельзя отвергнуть ($p > 0.05$). Смысл этих цифр разъяснен ниже.

биений. К сожалению, в [16] не проанализировано влияние частоты стимуляции на характеристики сна, например, на длительность стадий N2 и N3. Тем не менее, согласно выводам этой работы, мощность ССО на основной частоте стимула достоверно снижается на стадиях сна N2–N3 по сравнению с W для акустических стимулов с частотой 4 и 8 Гц. В данном исследовании для частоты ББ 8 Гц изменения ССО при переходе от W к N1 аналогичны (отклик падает), в то время как для частоты ББ 4 Гц тот же переход приводит, наоборот, к усилению ССО на основной частоте. Расхождение можно объяснить тем, что мощность ССО на низких частотах (<8 Гц) растет при переходе от стадии W к N1, после чего резко снижается при переходе к N2 и N3. Но для обоснованных заключений необходимы дополнительные исследования с достаточно большим временем сна, чтобы достоверно оценить ССО на стадиях N2–N3.

Интересным является также факт, что мощность ССО на частоте 4 Гц растет на стадии N1 для всех 3 частот ББ – 4, 8 и 16 Гц (рис. 4, табл. 2). И если для стимула 4 Гц это основная его частота, то для 8 и 16 Гц это субгармоника, которая естественным образом усиливается при переходе от W к N1, способствуя тем самым погружению в сон. То есть, засыпающий человеческий мозг на стадии N1 проявляет себя по отношению к звуковым стимулам на основе ББ как саморегулирующая система, усиливающая те элементы слухового отклика на эти стимулы, которые способствуют углублению естественным образом наступающего сна. Если проводить аналогию с теорией обработки сигналов, то наиболее близким определением будет, наверное, “адаптивный фильтр”.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-28-01769).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента – Д.С.С., Д.Е.Ш.; сбор данных – Е.Б.Я., З.В.Б., О.В.М.; обработка данных – Д.Е.Ш.; написание и редактирование манускрипта – Д.Е.Ш., В.Б.Д.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пучкова АН, Ткаченко ОН, Трапезников ИП, Пилецкая ИА, Тиунова ЕВ, Сазонова ММ, Таранов АО, Груздева СС, Дорохов ВБ (2019). Оценка потенциальных возможностей амбулаторного устройства Dreem, предназначенного для ЭЭГ-синхронизированной акустической стимуляции во время сна. Соц-экол технол 1: 96–112. [Puchkova AN, Tkachenko ON, Trapeznikov IP, Piletskaya IA, Tiunova EV, Sazonova MM, Taranov AO, Gruzdeva SS, Dorokhov VB (2019) Assessment of Potential Capabilities of “Dreem”: An Ambulatory Device for EEG Phase-Locked Acoustic Stimulation During Sleep. Soc-Ecol Technol 9(1): 96–112. (In Russ)].
<https://doi.org/10.31862/2500-2961-2019-9-1-96-112>
2. Tang HYJ, Vitiello MV, Perlis M, Riegel B (2015) Open-loop neurofeedback audiovisual stimulation: A pilot study of its potential for sleep induction in older adults. Appl Psychophys Biof 40(3):183–188.
<https://doi.org/10.1007/s10484-015-9285-x>
3. Alexandru BV, Róbert B, Viorel L, Vasile B (2009) Treating primary insomnia: A comparative study of self-help methods and progressive muscle relaxation. J Evid-Based Psychot 9(1): 67.
4. Picard LM, Bartel LR, Gordon AS, Cepo D, Wu Q, Pink LR (2014) Music as a sleep aid in fibromyalgia. Pain Res Manag 19(2): 97–101.
<https://doi.org/10.1155/2014/272108>
5. Oster G (1973) Auditory beats in the brain. Sci Am 229(4): 94–103.
<https://doi.org/10.1038/scientificamerican1073-94>
6. Aienza M, Cantero JL, Escera C (2001) Auditory information processing during human sleep as revealed by event-related brain potentials. Clin Neurophysiol 112(11): 2031–2045.
[https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00650-2](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00650-2)
7. Дорохов ВБ, Вербицкая ЮС (2005) Изменения компонентов слуховых длиннотентных вызванных потенциалов на разных стадиях медленноволнового сна. Журн высш нерв деятельн им ИП Павлова 55(1): 21–30. [Dorokhov VB, Verbitskaia JuS (2005) Changes in components of the auditory long-latency evoked potentials at different stages of the slow-wave sleep. Zh Vyssh Nerv Deyat 55(1): 21–30. (In Russ)].
8. Colrain IM, Campbell KB (2007) The use of evoked potentials in sleep research. Sleep Med Rev 11(4): 277–293.
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.05.001>
9. Ibáñez AM, Martín RS, Hurtado E, López V (2009) ERPs studies of cognitive processing during sleep. Int J Psychol 44(4): 290–304.
<https://doi.org/10.1080/00207590802194234>
10. Наумова ИВ, Гадалева СВ, Пашков АВ (2018) Стационарные слуховые потенциалы. Обзор литературы. Рос оториноларингол 3(94): 115–129. [Naumova IV, Gadaleva SV, Pashkov AV (2018) Auditory steady-state responses. Literature review. Russ Otorhinolaryngol 3:115–128. (In Russ)].
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-3-115-129>
11. Pratt H, Starr A, Michalewski HJ, Dimitrijevic A, Bleich N, Mittelman N (2010) A comparison of auditory evoked potentials to acoustic beats and to binaural beats. Hear Res 262(1–2): 34–44.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.01.013>
12. Кулаичев АП (2019) Компьютерная электрофизиология и функциональная диагностика. М ИНФРА-М. [Kulaichev AP (2019) Computer electrophysiology and functional diagnostics. М Infra-M. (In Russ)].
https://doi.org/10.12737/textbook_5c4567cb83fa36.41159592
13. Huang TL, Charyton C (2008) A comprehensive review of the psychological effects of brainwave entrainment. Altern Ther Health M 14(5): 38–50.
14. Lustenberger C, Patel YA, Alagapan S, Page JM, Price B, Boyle MR, Fröhlich F (2018) High-density EEG characterization of brain responses to auditory rhythmic stimuli during wakefulness and NREM sleep. Neuroimage 169: 57–68.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.007>
15. Lins OG, Picton TW (1995) Auditory steady-state responses to multiple simultaneous stimuli. Electr Clin Neurol 96(5): 420–432.
[https://doi.org/10.1016/0168-5597\(95\)00048-W](https://doi.org/10.1016/0168-5597(95)00048-W)

16. *Górska U, Binder M* (2019) Low and medium frequency auditory steady-state responses decrease during NREM sleep. *Int J Psychophysiol* 135: 44–54.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.11.003>
17. *Suzuki T, Kobayashi K, Umegaki Y* (1994) Effect of natural sleep on auditory steady state responses in adult subjects with normal hearing. *Audiology* 33(5): 274–279.
<https://doi.org/10.3109/00206099409071887>
18. *Picton TW, John MS, Purcell DW, Plourde G* (2003) Human auditory steady-state responses: the effects of recording technique and state of arousal. *Anesth Analg* 97(5): 1396–1402.
<https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000082994.22466.DD>
19. *Shumov DE, Tkachenko ON, Yakovenko IA, Dorokhov VB* (2021) Auditory Steady State Response to the Music with Embedded Binaural Beats during Daytime Sleep. *Moscow Univ Biol Sci Bull* 76: 41–45.
<https://doi.org/10.3103/S0096392521020061>
20. *Ross B, Draganova R, Picton TW, Pantev C* (2003) Frequency specificity of 40-Hz auditory steady-state responses. *Hear Res* 186(1–2): 57–68.
[https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(03\)00299-5](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(03)00299-5)
21. *Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus C, Vaughn BV* (2012). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, Terminology and Technical Specifications, Darien, Illinois, Am Acad Sleep Med.

The Brain as an Adaptive Filter: Auditory Steady State Response to Sound Stimuli Containing Binaural Beats during Human Nap

**D. E. Shumov^{a,*}, D. S. Sveshnikov^b, E. B. Yakunina^b, Z. V. Bakaeva^b,
O. V. Mankaeva^b, and V. B. Dorokhov^a**

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

^b*Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia*

*e-mail: dmitry-shumov@yandex.ru

“Binaural beats” (BB) is a type of sound stimulus being studied as non-invasive tools to promote sleep. BB is a sensation occurring when two monotonous sounds of slightly different pitch are supplied to the listener’s right and left ear separately. This type of stimulation has the advantage to be perceived even at very low sound volumes essentially bordering the hearing threshold, so such a stimulus creates little disturbance to sleep. However, the patterns of its effect are difficult to study due to the weakness of electric brainwave response. The purpose of present paper is to check applicability of the brainwave entrainment hypothesis to auditory stimuli with embedded BB delivered during short-term human nap. The results demonstrate variability of auditory steady state response (ASSR) depending on BB frequency of the stimulus as well as on sleep stage that is not envisaged by the above hypothesis. It should be taken into account when predicting the effect of BB-based noninvasive sleep aids. Furthermore, the analysis of ASSR spectra allows the hypothesis to be put that the human brain falling asleep is a self-adjusting system in relation to incoming sound stimuli, for it strengthens the elements of auditory response which contribute to deepening of naturally evolving sleep.

Keywords: binaural beats, auditory event related potentials, auditory steady state response, nap, insomnia