

---

---

# СОДЕРЖАНИЕ

---

---

Том 72, номер 5, 2022

---

---

**Специальный выпуск. Вектор развития исследований когнитивных функций человека**

Редакторы выпуска *О.В. Мартынова, А.Н. Шестакова*

## Обзоры и теоретические статьи

- Роль билингвизма в формировании нейрокогнитивного резерва  
*А. С. Малышевская, Ф. Галло, А. А. Ефремов, А. В. Мячиков, Ю. Ю. Штыров* 591
- Методика айтрекинга в психолингвистике и параллельная регистрация с ЭЭГ  
*М. Ю. Походай, Б. Бермудес-Маргаретто, Ю. Ю. Штыров, А. В. Мячиков* 609
- Возможность повышения эффективности коррекции двигательных навыков и когнитивных функций с помощью неинвазивной стимуляции мозга у человека  
*А. В. Попыванова, М. А. Корякина, Е. Д. Помелова, Н. А. Илюкина, О. Е. Агранович, А. Н. Шестакова, Е. Д. Благовещенский* 623
- Мозговое обеспечение принятия решений о пожертвованиях из альтруистических и эгоистических побуждений  
*А. Ю. Шепеленко, В. В. Косоногов* 643
- Использование транскраниальной магнитной стимуляции в исследованиях когнитивного диссонанса при принятии решений  
*А. Г. Давыдова, Ю. П. Шеронова, В. В. Косоногов, А. Н. Шестакова, В. А. Ключарев* 651
- 

## Физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека

- Нейрофизиологические корреляты автоматической обработки нулевой морфемы: данные вызванных потенциалов  
*М. А. Алексеева, А. В. Мячиков, Ю. Ю. Штыров* 666
- Транскраниальная электростимуляция постоянным током модулирует компонент негативности результата действия в монетарной игре  
*А. А. Горин, В. А. Ключников, И. И. Дутов, В. В. Моисеева, В. А. Ключарев, А. Н. Шестакова* 678
- Динамика альфа-ритма ЭЭГ как биомаркер обучения новым двигательным навыкам после операции по аутотрансплантации мышц у детей больных артрогрипозом  
*Е. Д. Благовещенский, О. Е. Агранович, М. М. Корякина, Д. О. Бредихин, А. Н. Шестакова* 690
- MEG study of somatosensory MMN evoked by electrical stimulation  
*О. Е. Moiseenko, D. O. Bredikhin, M. Herrojo Ruiz, V. V. Moiseeva, A. N. Shestakova* 697
- Вызванные потенциалы среднего мозга человека, появляющиеся после окончания звучания простого тона  
*А. О. Канцерова, Л. Б. Окнина, Д. И. Пицхелаури, В. В. Подлепич, Е. Л. Машеров, Я. О. Вологодина, И. А. Зибер* 707
-

## Методика

Сравнение эффективности протоколов транскраниальной магнитной стимуляции в качестве дополнения к медикаментозной терапии резистентной депрессии с коморбидной хронической болью

*Д. С. Петелин, В. Е. Безруков, Р. М. Шишорин, Б. А. Волель*

717

Влияние выбора стратегии формирования обучающего множества и способа фильтрации на эффективность ИМК, основанного на спектрометрии в ближнем инфракрасном диапазоне

*М. Р. Исаев, П. Д. Бобров*

728

---

---

# Contents

---

---

Vol. 72, No. 5, 2022

---

---

**Special Issue. The development direction of human cognitive function research**

*O.V. Martynova, A.N. Shestakova (Issue Editors)*

## Reviews and theoretical articles

Cognitive and brain reserve in bilingualism	591
<i>A. S. Malyshevskaya, F. Gallo, A. A. Efremov, A. V. Myachykov, Y. Y. Shtyrov</i>	
Eye tracking application in psycholinguistics and parallel registration with EEG	609
<i>M. Pokhoday, B. Bermudez-Margaretto, Y. Shtyrov, A. Myachykov</i>	
The possibility of increasing the efficiency of the correction of motor skills and cognitive functions using non-invasive brain stimulation in humans	623
<i>A. V. Popyvanova, M. A. Koriakina, E. D. Pomelova, N. A. Ilyukina, O. E. Agranovich, A. N. Shestakova, E. D. Blagovechtchenski</i>	
Brain correlates of decisions to donate with altruistic and egoistic motives	643
<i>A. Y. Shepelenko, V. V. Kosonogov</i>	
The application of transcranial magnetic stimulation in studies of cognitive dissonance in decision-making	651
<i>A. Davydova, J. Sheronova, V. Kosonogov, A. Shestakova, V. Klucharev</i>	

---

## Physiology of higher nervous (mental) activity in humans

Neurophysiological correlates of zero morpheme processing: ERP data	
<i>Maria Alekseeva, Andriy Myachykov, and Yury Shtyrov</i>	
	666
TDCS modulates the feedback related negativity component in the monetary game	
<i>A. A. Gorin, V. A. Klyuchnikov, I. I. Dutov, V. V. Moiseeva, V. A. Klyucharev, A. N. Shestakova</i>	
	678
EEG alpha rhythm dynamics as a biomarker of learning new motor skills after muscle autotransplantation surgery in children with arthrogyposis	
<i>E. D. Blagovechtchenski, O. E. Agranovich, M. M. Koriakina, D. O. Bredikhin, A. N. Shestakova</i>	
	690
MEG study of somatosensory MMN evoked by electrical stimulation	
<i>O. E. Moiseenko, D. O. Bredikhin, M. Herrojo Ruiz, V. V. Moiseeva, A. N. Shestakova</i>	
	697
Electrophysiological response of human midbrain to the end of sound	
<i>A. O. Kantserova, L. B. Oknina, D. I. Pitskhelauri, V. V. Podlepich, E. L. Masherov, Y. O. Vologdina, I. A. Sieber</i>	
	707

---

## Methods

Comparison of the efficacy of transcranial magnetic stimulation protocols as an augmentation of psychopharmacotherapy for resistant depression with comorbid chronic pain

*D. Petelin, V. Bezrukov, R. Shishorin, B. Volel*

717

Effect of session to session learning and filtration method on the performance of BCI based on near infrared spectroscopy

*M. R. Isaev, P. D. Bobrov*

728

---

УДК 159.91

## РОЛЬ БИЛИНГВИЗМА В ФОРМИРОВАНИИ НЕЙРОКОГНИТИВНОГО РЕЗЕРВА

© 2022 г. А. С. Мальшевская<sup>1, 2, \*</sup>, Ф. Галло<sup>1, 3</sup>, А. А. Ефремов<sup>1</sup>,  
А. В. Мячиков<sup>1, 4</sup>, Ю. Ю. Штыров<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup>Институт когнитивных нейронаук, Национальный исследовательский институт  
“Высшая школа экономики”, Москва, Россия

<sup>2</sup>Потсдамский Университет, г. Потсдам, Германия

<sup>3</sup>Университет Вита-Салуте Сан-Рафаэле, г. Милан, Италия

<sup>4</sup>Нортумбрийский университет, г. Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания

<sup>5</sup>Орхусский университет, г. Орхус, Дания

\*e-mail: malyshevskaya.ru@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.03.2022 г.

После доработки 25.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Развитие науки, общества и медицины ведет за собой неуклонный рост средней продолжительности жизни. В результате наука сталкивается с новыми задачами, в число которых входит предотвращение деменции и поддержание эффективной работоспособности мозга при старении человека. Одним из защитных факторов, предотвращающих ослабление когнитивных функций и поддерживающих нейропластичность мозга, является билингвизм. Однако дебаты насчет нейропротекторных свойств двуязычия до сих пор являются актуальными. В данной статье рассмотрен феномен нейрокогнитивного резерва (НКР) и определена взаимосвязь между билингвизмом и такими составляющими НКР, как мозговой резерв, нейрональный резерв и нейрональная компенсация. Кроме этого, в статье приведен обзор исследований, посвященных изучению нейронных и когнитивных механизмов влияния билингвизма на здоровое функционирование мозга при старении. В заключении мы вкратце остановились на том, каким образом двуязычие может защищать мозг от старения благодаря взаимодействию между мозговыми и когнитивными составляющими НКР.

*Ключевые слова:* билингвизм, нейрокогнитивный резерв, нейрональная компенсация, нейропластичность, старение

DOI: 10.31857/S0044467722050094

### ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в мире наблюдается неуклонный рост средней продолжительности жизни, и этот показатель, по всей видимости, продолжит свой рост в ближайшем будущем (Kontis et al., 2017; Raftery et al., 2013). Увеличение продолжительности жизни — результат совместного развития общества, науки и медицины. Однако изменившиеся возрастные нормы ставят перед современным миром необходимость решения новых задач, одна из которых — избавление долгожителей от неблагоприятных возрастных последствий, включающих повышенные риски нарушения когнитивных функций и деменцию,

которые в настоящее время составляют две основные причины снижения качества жизни пожилых людей (см. обзор (Shearer et al., 2012)). Наряду со значительным снижением качества жизни, рост случаев деменции приводит к увеличению спроса на ресурсы здравоохранения, который, по прогнозам экспертов, будет лишь увеличиваться, создавая дополнительное давление на правительства развитых стран (Livingston et al., 2017; Prince et al., 2016; Wimo et al., 2017; Winblad et al., 2016). Так, доля пожилых людей (от 65 лет и старше) в США составляет около 15% от общей численности населения, при этом траты на их медицинское обслуживание оцениваются в 34% от

общих расходов на здравоохранение (Mitchell, 2016). На аналогичную долю пожилых граждан в Канаде приходится еще больше расходов на здравоохранение — 45% (*National Health Expenditure Trends, 1975 to 2014*, 2014). Исследование, проведенное при поддержке Американского национального института здоровья (Hurd et al., 2013), оценило расходы США на деменцию в 2010 году в 215 миллиардов долларов, что отражает высокую потребность стареющего населения в уходе и лечении.

Вышеизложенные факты, в сочетании с отсутствием эффективного фармакологического лечения деменции, определяют центральную проблему современного общества — поиск условий, смягчающих процесс ухудшения когнитивных функций, в частности выявление факторов, препятствующих развитию старческих болезней. В данной статье под препятствующими факторами подразумеваются: 1) методы, которые могут способствовать сокращению расходов на здравоохранение и в которых нуждаются правительства развитых стран; и 2) факторы, требующие постепенного внедрения в жизнь человека на ранних этапах с целью создания “пожизненной защиты” от ослабления когнитивных функций в результате старения. В последние годы учеными был открыт целый ряд подобных защитных факторов, включая как уровень занятости и наличие высшего образования, так и интеллектуальные или физически активные виды досуга (Cheng, 2016; Clare et al., 2017; Rouillard et al., 2017; Wang et al., 2017).

Недавно введенная концепция нейрокогнитивного резерва (англ. “reserve”) (Yaakov Stern, 2009) объединяет вышеупомянутые факторы в единое целое и объясняет индивидуальные различия в темпах ослабления когнитивных функций. Нейрокогнитивный резерв (НКР) определяется как несоответствие между тяжестью повреждения мозга (или его возрастной деградации) и степенью возникших в результате этого повреждения когнитивных нарушений (Stern, 2009). НКР может действовать как механизм защиты от ослабления когнитивных функций и их компенсации — именно он позволяет стареющим людям лучше справляться с возрастными когнитивными нарушениями (Bartrés-Faz, Arenaza-Urquijo, 2011; Steffener et al., 2011; Stern, 2009). Таким образом, упомянутые выше защитные факторы могут способствовать “успешному старению”, обеспечивая наличие у индивида когнитивного и

нейронного потенциала. Для исчерпывающего обзора концепции НКР мы отсылаем читателя к работам Якова Стерна (Stern, 2009, 2013), тогда как данная статья будет сфокусирована на билингвизме — одном из ключевых защитных факторов возрастных когнитивных нарушений. Мы рассмотрим современную научную литературу по теме билингвизма и приведем доказательства того, что двуязычие является коррелятом успешного поддержания НКР и, следовательно, значимым фактором “здорового старения”.

### БИЛИНГВИЗМ КАК ЗАЩИТНЫЙ ФАКТОР ПРИ ЗДОРОВОМ СТАРЕНИИ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что изучение второго языка способствует успешному поддержанию работоспособности мозга на когнитивном и нейронном уровнях при старении человека (Abutalebi et al., 2015; Bialystok et al., 2004, 2016; Del Maschio et al., 2018; Gold et al., 2013). Первые указания на роль билингвизма как фактора, предотвращающего ослабление когнитивных функций, содержатся в исследованиях взаимосвязи использования нескольких языков и улучшения исполнительного контроля (ИК) в течение жизни индивида (см. обзор (Bialystok, 2017)), хотя дебаты относительно данного преимущества многоязычия всё еще являются актуальными (Antón et al., 2014; Duñabeitia et al., 2014; Gathercole et al., 2014; Paap et al., 2015). Как правило, для изучения влияния билингвизма на исполнительные функции (то же самое, что управляющие функции, см. (Власова, 2019)) исследователи используют вариативные задачи и анализируют различия результатов их выполнения билингвами и монолингвами по таким показателям, как точность ответа и время реакции. Ранние исследования показывают, что в различных возрастных группах билингвы превосходят монолингвов в выполнении подобных задач (см. обзор (Bialystok, 2017)), однако более поздние исследования не выявляют подобного эффекта (Paap et al., 2015).

Подобную противоречивость данных можно объяснить, если четко определить отдельные когнитивные компоненты, которые входят в понятия “исполнительный контроль” и “исполнительные функции” (Costa et al., 2009). Например, Коста и его коллеги

сообщили (Costa et al., 2009) о зависимости проявления эффектов билингвизма от точного процента конгруэнтных и неконгруэнтных испытаний в эксперименте. Ученые обнаружили эффекты билингвизма в эксперименте, содержащем испытания со смешанной конгруэнтностью (по 50% конгруэнтных и неконгруэнтных испытаний), и не обнаружили их в эксперименте, содержащем преимущественно испытания одного типа (>90%). Эта знаковая работа указала на важность понимания ИК с точки зрения требований задачи, выявив связь между конкретным его проявлением и когнитивным мониторингом. Альтернативное объяснение несоответствия результатов исследований предполагает, что в цифровую эпоху молодое поколение сталкивается с множеством действий, требующих когнитивных усилий, что неизбежно приводит к усилению ИК. Это значит, что у более молодых участников исследований потенциальные эффекты билингвизма могут оставаться незамеченными на фоне более эффективной работы исполнительных функций. Люди пожилого возраста, напротив, не сталкиваются с таким количеством сложных когнитивных действий, поэтому влияние билингвизма на их когнитивные способности может быть выражено сильнее (Virginia, 2015). Важно отметить, что последнее верно только в том случае, если второй язык по-прежнему присутствует в жизни билингва и тот активно им пользуется (Abutalebi et al., 2015).

Несмотря на отсутствие единой точки зрения насчет влияния билингвизма на усиление ИК у молодых участников, исследования билингвизма на основе пожилых участников практически не вызывают спорных дискуссий. К настоящему моменту накоплен достаточный объем свидетельств того, что билингвы старшего возраста в самом деле лучше сохраняют когнитивную эффективность, превосходя своих сверстников-монолингвов по ряду различных когнитивных параметров, в число которых входят не только задачи на ИК (Abutalebi et al., 2015; Bialystok et al., 2004, 2008, 2014; Del Maschio et al., 2018; Estanga et al., 2017; Gold et al., 2013; Incera, 2018; López Zunini et al., 2019; Rosselli et al., 2019), но и связанные с исполнительными функциями задачи на воспроизведение по памяти (Ljungberg et al., 2013; Rosselli et al., 2019; Wodniecka et al., 2010), а также задачи на семантическую память (Arce Rentería et al., 2019) и общий ин-

теллект (Bak et al., 2014). Эти результаты приводятся в качестве доказательств того, что билингвизм может способствовать формированию НКР (Bialystok et al., 2016; Perani, Abutalebi, 2015).

Если билингвизм действительно способствует формированию НКР у здоровых стареющих людей, то его влияние, вероятно, должно наиболее явно наблюдаться у участников с более быстрым снижением работоспособности когнитивных функций — например, у участников с диагностированной деменцией. Знаковая работа Белостока и его коллег (Bialystok et al., 2007) продемонстрировала поразительную отсрочку начала деменции на 4 года у билингвов по сравнению с их сверстниками-монолингвами, сопоставимыми по полу, уровню образования и социально-экономическому статусу — всем тем факторам, которые сами по себе уже составляют основу НКР. Несмотря на успешную репликацию данного эксперимента (Craik et al., 2010), результаты последующих исследований привели к дискуссии о том, что порожденные билингвизмом защитные эффекты могут проявляться только у билингвов с низким уровнем образования (Gollan et al., 2011) или же у иммигрантов (Chertkow et al., 2010). Можно было бы предположить, что в действительности к развитию НКР билингвов приводит наличие связанных с миграцией когнитивных задач: изучение второго языка (L2) в более позднем возрасте, проживание в среде с доминированием L2, а также столкновение с рядом других когнитивных, культурных и экономических перемен в жизни. Кроме того, иммиграционный статус может сам по себе выступать в качестве значимого фактора, так как различия в образе жизни, диете, этническом происхождении, образовании и отношении к здоровью могут отличаться между популяциями неиммигрантов-монолингвов и иммигрантов-билингвов. В таком случае различия в возрасте начала деменции на самом деле могут возникать не из-за влияния билингвизма, а из-за различий в этих и других дополнительных переменных.

Важный вклад в эту дискуссию внесло исследование, проведенное в Индии на выборке из 648 человек (Alladi et al., 2013). Как и в работе Белостока, опубликованные авторами данные свидетельствуют о 4–5-летней отсрочке появления симптомов деменции у билингвов по сравнению с монолингвами. В исследовании был проведен дополнительный анализ неграмотных участников для учета

фактора уровня образования. Анализ показал еще большую отсрочку начала деменции у билингвов (6 лет), что подтверждает предположение о более сильном положительном влиянии билингвизма и для людей с низким уровнем образования. Еще одним подтверждением послужило проведенное в Бельгии исследование (Woumans et al., 2015), в котором сравнивали группы билингвов и монолингвов с болезнью Альцгеймера (БА), усредненные по полу, образованию, сложности профессии и тяжести когнитивных нарушений. По результатам исследования клинические проявления БА у пациентов-билингвов были отсрочены на 4.6 года. Влияние билингвизма на задержку начала БА подтверждается и в более поздних исследованиях. Женг и другие ученые (Zheng et al., 2018) сообщили о том, что у билингвов, говорящих на кантонском и мандаринском наречиях китайского языка, БА развивается на 7 лет позже, чем у монолингвов, говорящих только на одном из наречий. Мендес и соавт. (Mendez et al., 2020) также опубликовали свидетельства о 4-летней задержке в развитии БА среди билингвов с различными L1 и английским в качестве L2. Перкен и соавт. (Perquin et al., 2013) обследовали 232 пожилых мультилингва в Люксембурге, которые были либо здоровыми, либо страдали умеренными когнитивными нарушениями (УКН). Ретроспективный анализ показал, что заболеваемость УКН обратно коррелировала с количеством языков, на которых говорили участники. Эти результаты были воспроизведены в исследовании Вилсона и соавт. (Wilson et al., 2015), которые наблюдали когорту из 964 человек на протяжении 6 лет, отслеживая заболеваемость УКН с течением времени. У билингвов УКН развивались в значительно меньшей степени, чем у монолингвов. Ретроспективное исследование, проведенное в Индии на когорте из 115 человек с УКН, также показало отсроченное у билингвов на 7.4 года развитие УКН (Ramakrishnan et al., 2017). Наконец, есть данные, свидетельствующие о том, что связанное с болезнью Паркинсона снижение когнитивных функций происходит у билингвов на 3 года позже, чем у их одноязычных сверстников (Saidi, 2019).

Несмотря на растущее число подтверждений того, что билингвизм может способствовать развитию НКР при здоровом и патологическом старении, точные когнитивные и нейронные механизмы, лежащие в основе

этого явления, все еще неясны: ученые относительно мало знают о том, *как* формируется НКР и каковы особенности лежащих в его основе когнитивных и нейронных механизмов. Абуталеби и Грин (Abutalebi, Green, 2016) высказали предположение о том, что одним из ключевых факторов развития НКР может являться увеличенная когнитивная нагрузка, с которой билингвы сталкиваются в повседневной жизни, так как, в отличие от своих одноязычных сверстников, они должны постоянно контролировать использование двух языков и предотвращать их интерференцию (Green, 1998). Для этого билингвы используют систему языкового контроля — механизм, с помощью которого подавляется использование ненужного в данный момент языка и происходит активация того, который необходимо использовать. На уровне нейронов система языкового контроля тесно связана с более общей сетью ИК (Abutalebi, Green, 2007). Процесс контроля неизбежно требует большей включенности ресурсов, поэтому билингвы обычно медленнее справляются с задачами на наименование картинок и с другими лингвистическими заданиями (Ivanova, Costa, 2008). Следуя этой логике, благодаря регулярному использованию системы языкового контроля у билингвов развиваются те нейронные структуры, которые влияют на систему ИК либо путем увеличения объема серого и/или белого вещества исполнительной сети, либо путем создания более эффективных связей. Это, в свою очередь, может компенсировать ухудшения в функционировании мозга, наблюдаемые при нейродегенеративных расстройствах. За языковой контроль у билингвов отвечает сеть, включающая кору и подкорковые области мозга, в значительной степени пересекающиеся с общей сетью исполнительного контроля. В их число входит передняя поясная кора (ППК), префронтальная кора (ПФК), хвостатое ядро и нижняя теменная доля (НТД) обоих полушарий, а также мозжечок (Green, Abutalebi, 2013). Каждая из этих зон играет свою роль в контроле использования нескольких языков (Calabria et al., 2018).

Альтернативным объяснением, которое напрямую не связано с сетью ИК, служит тот факт, что билингвы, в отличие от монолингвов, являются носителями двух лексических систем, связанных с в некоторой степени общей семантической системой (Kroll, Stewart, 1994). Таким образом, еще одним источни-



ком НКР у билингов может считаться обучение L2 как таковое. Билингвы усваивают новые слова L2, формируя новые связи с существующим словарным запасом L1 и общими семантическими знаниями (Kroll, Stewart, 1994). Этот процесс обучения может потенциально приводить к изменениям в нейронном субстрате, что находит подтверждение в некоторых исследованиях (Abutalebi et al., 2014; Grogan et al., 2012; Mechelli et al., 2004; Olsen et al., 2015). В то же время области, отвечающие за хранение лексических и семантических знаний (например, височные доли), сильно страдают как при здоровом, так и при патологическом старении, отражая явные признаки нейродегенерации (Fjell et al., 2009).

Благодаря интенсивным нейропластичным изменениям, вызванным формированием и усилением лексико-семантических связей, необходимых для кодирования элементов в нескольких лексических системах, эти области потенциально могут более эффективно противостоять деградации. Примером (см. ниже для более подробного обсуждения) может являться передняя височная доля (ПВД) – область, предположительно отвечающая за хранение модально-неспецифичных концептуальных свойств объектов (Lambon Ralph et al., 2008). Эта область, как известно, подвержена сильной нейродегенерации при БА (Fjell et al., 2009) и лобно-височной деменции (ЛВД, также известная как семантическая деменция, СД (Mummery et al., 2000)). Сниженная атрофия головного мозга в этой области была продемонстрирована у пожилых билингов (Abutalebi et al., 2014), которые, по-видимому, имеют более высокий объем серого вещества (ОСВ) в левой передней височной коре, чем их одноязычные сверстники. Еще одним подтверждением роли изучения новой лексики в стимулировании нейропластичных изменений является положительная корреляция показателя ОСВ с баллами, получаемыми билингвами при прохождении задачи наименования объектов на приобретенном языке (Abutalebi et al., 2014).

### МОЗГОВОЙ РЕЗЕРВ, НЕЙРОНАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ И НЕЙРОНАЛЬНАЯ КОМПЕНСАЦИЯ

Признавая способность билингвизма обеспечивать защиту от возрастных когнитивных нарушений путем формирования НКР, мы переходим к идее о возможности

определения его прямого влияния на нервную систему и ее функционирование. В данном разделе будут рассмотрены следующие механизмы, предложенные для описания структурных и функциональных основ феномена НКР: мозговой резерв (МР) и когнитивный резерв (КР).

МР определяется как устойчивость индивида к ухудшению состояния мозговой ткани, связанному со здоровым или патологическим старением мозга. МР может быть результатом совместного действия различных факторов: как биологических (например, размер мозга или количество нейронов и синапсов), так и средовых (например, нейропластичные структурные изменения, вызванные жизненным опытом). Таким образом, МР может действовать как пассивный буфер, использующийся против ослабления когнитивных функций, и поэтому часто включается в так называемые “модели пассивного резерва” (Katzman, 1993; Stern, 2009).

Когнитивный резерв, напротив, может рассматриваться как активный механизм компенсации здорового и патологического возрастного ослабления когнитивных функций. Существует два отдельных, но взаимосвязанных механизма, позволяющих бороться с возрастными когнитивными нарушениями: нейрональный резерв и нейрональная компенсация. Нейрональная компенсация (НК) определяется как способность разрабатывать новые подходы к решению задачи при деградации нервного субстрата путем использования нейронных ресурсов и когнитивных стратегий, альтернативных тем, которые обычно используются здоровыми людьми (Steffener et al., 2011; Stern, 2009). Нейрональный резерв (НР), выступающий ключевым фактором нейропротекции, определяется как степень гибкости, емкости и эффективности нервных сетей человека (Bartés-Faz, Arenaza-Urquijo, 2011; Steffener et al., 2011; Stern, 2009). Людям с более эффективными сетями мозга необходимо меньше усилий, чтобы справиться с возрастающими требованиями решения задач: при одинаковом увеличении сложности задач им необходимо задействовать меньше нейронных ресурсов для достижения оптимальных результатов, чем контрольной группе (Steffener et al., 2011). Таким образом, в случае дальнейшего повышения когнитивной нагрузки при выполнении задач у этих участников остается больше ресурсов и, следовательно, они в большей

степени способны противостоять патологии мозга и возрастному ослаблению когнитивных функций. Далее в этом разделе мы детально рассмотрим каждый из трех ключевых компонентов НКР.

Первый рассматриваемый нами компонент НКР — мозговой резерв. При посредничестве накопленного опыта развитие МР начинается задолго до начала старения человека. Современные исследования подтверждают роль билингвизма в развитии МР как для молодых людей, так и для людей старшего возраста. Так, несколько исследований выявили различия между билингвами и монолингвами в плотности серого и белого веществ в областях, связанных с языковым/исполнительным контролем и лексико-семантической обработкой (Bialystok et al., 2016; Perani, Abutalebi, 2015). Эти исследования согласуются с вышеупомянутыми механизмами, лежащими в основе языковой обработки у билингвов: в отличие от таковой у монолингвов, она зависит от процессов когнитивного контроля и в большей степени задействует лексико-семантические пути.

Рассматривая исследования, посвященные изучению серого вещества у людей молодого возраста, следует выделить работу первопроходцев в этой области, Мечелли и его коллег (Mechelli et al., 2004), которые выявили значительное увеличение ОСВ в левой НТД у билингвов. Более того, авторы отметили, что увеличение ОСВ положительно коррелировало с размером словарного запаса L2 и отрицательно — с возрастом усвоения L2. Последующие исследования подтвердили полученные результаты для НТД (Del Maschio et al., 2018; Della Rosa et al., 2013; Heim et al., 2019; Olulade et al., 2016), а также выявили увеличение ОСВ у молодых билингвов в ряде других областей мозга, включая ППК (Abutalebi et al., 2012; Del Maschio et al., 2018), мозжечок (Filippi et al., 2011; Pliatsikas et al., 2014), дорсолатеральную ПФК (Del Maschio et al., 2018; Olulade et al., 2016; Stein et al., 2012) и извилины Гешля (Ressel et al., 2012). Благодаря последующим исследованиям было также доказано влияние билингвизма на структуру подкорковых областей, являющихся частью сети языкового/исполнительного контроля. Так, увеличение ОСВ было обнаружено в левой (Abutalebi et al., 2013; Pliatsikas et al., 2017) и правой (Pliatsikas et al., 2017) скорлупе, левом хвостатом ядре (Zou et al., 2012), правом таламусе (Pliat-

sikas et al., 2017), а также билатерально в бледном шаре (Pliatsikas et al., 2017).

Свидетельства об увеличении ОСВ у взрослых билингвов были впоследствии приведены и для других возрастных выборок, при этом пожилые билингвы показали двустороннее увеличение объема в НТД (Abutalebi et al., 2015; Del Maschio et al., 2018), ППК (Abutalebi et al., 2015; Del Maschio et al., 2018), ПФК (Del Maschio et al., 2018), ПВД (Abutalebi et al., 2014; Olsen et al., 2015) и орбитофронтальной коре (Abutalebi et al., 2014). Интересным примером является исследование Абуталиби и соавт. (Abutalebi et al., 2014), в котором у пожилых билингвов было выявлено билатеральное увеличение серого вещества по сравнению с монолингвами того же возраста в височных полюсах и орбитофронтальной коре. Заслуживает внимания также открытие того, что ОСВ левой ПВД — области, связанной с лексическим воспроизведением и семантикой, — положительно связана с высоким уровнем владения L2. Другими словами, билингвы, лучше всего владеющие вторым языком, по видимому, обладают более развитым МР. Олсен и соавт. (Olsen et al., 2015) сообщили о схожих результатах при исследовании толщины коры: подтверждая вывод о том, что процесс обучения L2 сам по себе вызывает нейропластичные изменения в мозге билингвов, авторы обнаружили увеличенную толщину коры в ПВД пожилых билингвов по сравнению с их одноязычными сверстниками. Следует отметить, что височные полюса, наряду с орбитофронтальной корой, известны как зоны коры, которые в первую очередь подвергаются атрофии мозга при непатологическом старении (Kalpouzos et al., 2009). Вызываемые билингвизмом нейропластичные изменения в этих областях позволяют предположить, что использование нескольких языков может отсрочить начало снижения когнитивных функций. Более того, в другом недавнем исследовании (Del Maschio et al., 2018) было проведено сравнение ОСВ в нескольких областях сети языкового контроля между молодыми и пожилыми группами билингвов и монолингвов. Это исследование выявило билатеральное увеличение ОСВ в ППК, ПФК и НТД билингвов. Полученные данные свидетельствуют о том, что билингвизм может способствовать развитию МР в сети ИК в течение всей жизни человека, начиная с ее ранних этапов. Тем не менее нейрорепараторные эффекты порожденного би-

лингвизмом МР, по-видимому, не ограничиваются только здоровым старением, но могут также проявляться и при патологиях головного мозга. В самом деле, известно, что снижение ОСВ в НТД связано с УКН (Apostolova et al., 2007; Saykin et al., 2006) и ранними стадиями деменции (McDonald et al., 2009). Таким образом, факты формирования МР в НТД, происходящего в течение жизни билингвов (у детей (Della Rosa et al., 2013), молодых (Del Maschio et al., 2018; Mechelli et al., 2004) и пожилых людей (Abutalebi et al., 2015; Del Maschio et al., 2018)), приобретают еще большую актуальность.

Положительное влияние билингвизма на МР при старении распространяется в том числе и на участки белого вещества. В исследовании, проведенном с использованием диффузионно-тензорной визуализации (ДТВ), Люк и его коллеги (Luk et al., 2011) проанализировали значения фракционной анизотропии (ФА) у пожилых билингвов и монолингвов для выявления различий в белом веществе. В группе билингвов был выявлен более высокий уровень сохранения белого вещества в частях мозолистого тела, простирающихся с двух сторон в верхний продольный пучок, в правый нижний лобно-затылочный пучок и в правый крючковатый пучок. Это доказывает, что билингвизм, по-видимому, обеспечивает защиту тех областей мозга, которые обычно страдают от возрастного ухудшения (Gunning-Dixon et al., 2009; Pfefferbaum et al., 2005). Более того, Олсен и соавт. (Olsen et al., 2015) сообщили о регистрации большего объема белого вещества в лобных долях у пожилых билингвов по сравнению с монолингвами соответствующего возраста. Наконец, Андерсон и соавт. (Anderson et al., 2018) доложили о сохранении более высокой структурной целостности левого верхнего продольного пучка у пожилых билингвов.

В совокупности эти результаты являются доказательством того, что билингвизм может способствовать предотвращению здорового и патологического возрастного снижения работоспособности когнитивных функций, способствуя развитию МР. Как указывалось выше, помимо пассивной защиты, обеспечиваемой МР, положительные эффекты могут быть достигнуты и с помощью двух различных, но взаимосвязанных активных нейронных механизмов, включаемых в понятие КР: НР и НК. Ниже мы рассмотрим данные, свидетельствующие о том, что билингвизм

может способствовать развитию КР обоими способами.

Второй рассматриваемый нами компонент НКР – нейрональный резерв. Как и МР, НР также развивается на протяжении всей жизни. Люк и его коллеги (Luk et al., 2010) исследовали молодых билингвов и монолингвов, используя модифицированную версию фланговой задачи Эриксона с добавлением конгруэнтным и неконгруэнтным испытаниям условия NoGo (при котором участники никак не реагировали на предъявление стимулов) для разделения подавления интерферирующих реакций (как, например, в стандартных неконгруэнтных испытаниях фланговой задачи) и общего сдерживания любой поведенческой реакции. Анализ показал активацию у билингвов диффузной сети, включающую билатеральные области нижней лобной и височной коры и подкорковые области, как в неконгруэнтных (подавление интерференций), так и в NoGo (торможение ответа) испытаниях, в то время как у монолингвов – только в NoGo-испытаниях. Основываясь на этих результатах, авторы пришли к двум важным выводам: 1) билингвизм ведет к дифференцированным паттернам нейронной активации в условиях обработки конфликтующей информации; 2) активация общей сети для торможения ответа и подавления интерференций может быть интерпретирована как признак повышенной эффективности исполнительного контроля у билингвов. На первый взгляд, выявленная в ходе исследования активация более общей сети может показаться идентификатором не повышенной, а пониженной нейронной эффективности. Однако стоит обратить внимание на картину в целом: в то время как у монолингвов наблюдалась активация второй, дифференцированной сети, у билингвов (в силу натренированности выполнять подобные действия) активировались области, отвечающие за общую систему контроля внимания. Таким образом, билингвы были способны обработать оба вида испытаний с помощью общей сети.

В другом исследовании Абуталеби и соавт. (Abutalebi et al., 2012), используя фланговую задачу на испытуемых среднего возраста, обнаружили меньшую активацию ППК при выполнении заданий у билингвов по сравнению с монолингвами, хотя при этом первые превосходили вторых по результатам выполнения задания. Полученные данные свидетельствуют об эффективном использовании этой

структуры для оптимизации поведенческих показателей. Исследование с двумя сериями фланговой задачи подтвердило повышенную гибкость ППК у билингвов: эффект поведенческого конфликта был меньше во время второй серии испытаний для билингвов, чего не наблюдалось у монолингвов. Этот паттерн наблюдается и на примере фМРТ-данных: снижаясь уже в первой сессии, активация ППК у билингвов значительно ослабляется во второй части эксперимента, в то время как у монолингвов подобного эффекта не наблюдается. Более эффективное использование ППК у билингвов по сравнению с монолингвами было подтверждено и на примере задачи “стоп-сигнал” (stop signal task, SST) (Rodríguez-Pujadas et al., 2014).

Перед тем как перейти к обсуждению влияния билингвизма на НР у пожилых билингвов, мы кратко рассмотрим исследование билингвизма у детей. Используя задачи Саймона и Струпа, Мохадес и соавт. (Mohades et al., 2014) провели исследование на детях, разделенных на группы синхронных билингвов, поочередных ранних билингвов и монолингвов. Повышенная активация в ППК была обнаружена у обеих экспериментальных групп по сравнению с монолингвами на примере задачи Струпа в сочетании конгруэнтных и неконгруэнтных испытаний. Идентичный результат был получен на примере задачи Саймона: активация была обнаружена в левой верхней височной извилине, двусторонней задней поясной извилине, правой средней лобной извилине, а также в правом хвостом ядре. Тем не менее более позднее исследование, использующее задание Саймона на пожилых билингвах (Ansaldo et al., 2015), показало активацию у билингвов левой нижней теменной доли (ЛНТД) во время прохождения неконгруэнтных испытаний, в то время как у монолингвов – правой средней лобной извилины. В данном исследовании монолингвы полагались на стандартную область контроля ингибирования в лобной доле, которая, как известно, особенно подвержена возрастным нарушениям, тогда как у пожилых билингвов наблюдалась активация областей мозга, обычно не связанных с контролем ингибирования. Такой паттерн был интерпретирован авторами как признак повышенного НР, свидетельствующий о высокоэффективном ИК, развиваемом билингва-

ми на протяжении всей жизни. Этот жизненный опыт позволил билингвам оптимально пройти задачи без активации общей сети, описанной у не имеющих богатого жизненного опыта билингвов-детей в исследовании Мохадеса и соавт. Это объяснение подтверждается тем фактом, что у пожилых монолингвов, которым не хватает подобного опыта в решении конфликтных задач, наблюдается активация части той же сети, которую Мохадес с соавт. нашли у детей. В исследовании с задачей на невербальное переключение Голд и соавт. (Gold et al., 2013) сообщили об уменьшении когнитивных затрат на переключение (активация мозга в испытаниях с переключением сравнивалась с таковой в испытаниях без переключения) у пожилых билингвов в сравнении с их сверстниками-монолингвами в левой ДЛПФК, ВЛПФК и ППК.

Наконец, проведенные исследования доказывают, что билингвизм влияет и на функциональную коннективность нейронных сетей у пожилых людей. Одно из исследований функциональной коннективности в состоянии покоя (Grady et al., 2015) показало, что пожилые билингвы сохраняют более сильную функциональную коннективность в префронтальной сети ИК, чем их сверстники-монолингвы. В недавнем исследовании с использованием магнитоэнцефалографии (МЭГ) (de Frutos-Lucas et al., 2020) также был выявлен более высокий уровень функциональной коннективности у билингвов в состоянии покоя в пяти затылочно-теменных скоплениях (чья функциональная коннективность, как известно, особенно нарушается при БА (Nakamura et al., 2017; Yu et al., 2017)).

Перечисленные результаты исследований свидетельствуют о том, что билингвизм может способствовать формированию НР за счет повышения эффективности и гибкости сети ИК. Такие улучшения, в свою очередь, приводят к защите когнитивных функций от ослабления при здоровом и патологическом старении.

Третий компонент НКР – нейрональная компенсация. Как упоминалось выше, пациент с высоким уровнем НК способен сохранять практически нормальное когнитивное функционирование даже на фоне атрофии мозга и нейродеградации. На сегодняшний день накоплено достаточное количество ис-

следований, доказывающих данное утверждение. Как правило, в них задействуются методы нейровизуализации, а различия в НК изучаются путем сравнения целостности нейронного субстрата между группами билингвов и монолингвов, отобранных по схожим признакам поражения когнитивных функций и тяжести и продолжительности деменции. Первое подобное исследование было проведено Швайцером и его коллегами (Schweizer et al., 2012): авторы использовали метод компьютерной томографии для нахождения различий в атрофии мозга у билингвов и монолингвов с БА, уравнив обе группы по уровню образования и тяжести заболевания. Авторы обнаружили, что при сопоставимых уровнях нарушения когнитивных функций у билингвов наблюдалась более выраженная атрофия в областях, обычно пораженных БА, а именно в соотношении височного рога (Zhang et al., 2008), третьего желудочка и радиальной ширины височного рога (Frisoni et al., 2002; Frisoni et al., 2002). Учитывая то, что исследуемые группы были сопоставимы по степени нарушения когнитивных функций, авторы предположили наличие у билингвов более развитой НК. Голд и другие соавторы (Gold et al., 2013) также сравнили целостность белого вещества у пожилых билингвов и монолингвов, сопоставимых по уровню прохождения ряда когнитивных тестов, уровню образования, социально-экономическому статусу (СЭС) и уровню интеллекта. В ходе данного исследования у билингвов была обнаружена меньшая целостность белого вещества в мозолистом теле, нижнем продольном пучке, нижнем лобно-затылочном пучке и своде головного мозга. Эти участки белого вещества – часть совокупности нейронных связей, отвечающих за память и обычно деградирующих при БА и незначительных нарушениях мозга (Stebbins, Murphy, 2009). Авторы интерпретировали полученные результаты как доказательство положительного влияния билингвизма на развитие когнитивного резерва: демонстрация билингвами сопоставимых с монолингвами результатов выполнения заданий, несмотря на меньшее количество доступных для нормального функционирования нейронных ресурсов, свидетельствует о более высоких уровнях НК.

На первый взгляд, эти результаты могут противоречить результатам описанных выше исследований (Anderson et al., 2018; Luk et al.,

2011; Olsen et al., 2015), так как вторые выступают в поддержку целостности белого вещества у пожилых билингвов в сравнении с монолингвами. Однако стоит учитывать, что в выборку вышеупомянутых исследований были включены здоровые пожилые люди, в то время как испытуемые Голда и соавт. имели более высокую степень развития БА, о чем свидетельствовало состояние конкретных участков белого вещества, отражающее снижение целостности нейронного субстрата. Этот факт объясняет, почему в исследовании Голда и соавт. у билингвов наблюдалась меньшая целостность белого вещества по сравнению со здоровыми монолингвами. Похожие результаты были найдены и в исследовании Перани и его соавт. (Perani et al., 2017), использующих метод фтордезоксиглюкозно-позитронно-эмиссионной томографии (ФДГ ПЭТ) для исследования нейронных связей и метаболизма мозга у билингвов и монолингвов с БА, сопоставимых по продолжительности заболевания и уровню общего когнитивного функционирования. Анализ выявил более тяжелую степень церебрального гипометаболизма у билингвов, что свидетельствует о более высоком уровне НК. Кроме этого, в сетях ИК и пассивного режима работы мозга у билингвов был обнаружен более повышенный уровень функциональной коннективности, чем у монолингвов. Более того, эти функциональные изменения положительно коррелировали со степенью владения L2. Другое исследование с использованием ФДГ ПЭТ (Kowoll et al., 2016) показало похожие результаты: у пожилых билингвов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) и предположительным диагнозом БА был обнаружен значительно более высокий уровень глюкозного гипометаболизма в лобно-височной области, теменной области, а также в левом мозжечке по сравнению со сверстниками-монолингвами, схожими по возрасту, полу и тяжести заболевания. Похожие различия, демонстрирующие повышенную НК у билингвов, также были обнаружены в височной и теменной коре – структурах, обычно участвующих в патологии Альцгеймера. Так, в недавнем исследовании (Costumero et al., 2020), сравнивающим общее количество мозговой паренхимы (например, белое вещество + серое вещество) между двумя группами билингвов и монолингвов, у билингвов были обнаружены зна-

чительно меньшие объемы паренхимы. Более того, проведенный авторами лонгитюдный анализ показал, что за период наблюдения в 7 месяцев монолингвы потеряли больше паренхимы и показали более выраженное снижение когнитивных функций, чем билингвы. И вновь результаты могут свидетельствовать о том, что мозг билингвов способен успешно компенсировать атрофию мозга и достичь сопоставимых с монолингвами когнитивных результатов.

Итак, рассмотренные выше исследования поддерживают идею о том, что билингвизм способствует развитию КР и является прямым коррелятом НР. Благодаря НР билингвы способны поддерживать сопоставимый с монолингвами уровень когнитивного функционирования даже на фоне тяжелых ухудшений состояния мозга.

#### БИЛИНГВИЗМ И НЕЙРОКОГНИТИВНЫЙ РЕЗЕРВ: ОСОБЕННОСТИ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Одним из наименее изученных аспектов нейрокогнитивного резерва являются механизмы, лежащие в основе взаимодействия между МР и КР на протяжении жизни билингва и обеспечивающие защиту когнитивных функций от ослабления на более поздних жизненных этапах. Частичному прояснению этой темы способствовало исследование Дель Маскио и соавт. (Del Maschio et al., 2018), использовавших фланговую задачу Эриксона для изучения особенностей ИК у билингвов и монолингвов молодого и пожилого возраста. Авторы исследовали отвечающие за ИК области головного мозга с помощью воксельной морфометрии (ВМ). Целью исследования являлось изучение того, как взаимодействие МР и КР влияет на поведенческие характеристики ИК на этапе старения организма. Их первоначальный вывод, согласующийся с результатами более ранних исследований (Bialystok et al., 2004, 2014; Gold et al., 2013), касался поведенческого преимущества ИК у пожилых билингвов (но не у молодых билингвов) по сравнению с их сверстниками-монолингвами (Virginia, 2015). Более того, проведенное авторами исследование выявило наличие у

билингвов обеих возрастных групп большего объема серого вещества в отвечающих за ИК областях мозга (а именно ППК, ПФК, и НТД), доказывая ключевую роль билингвизма в формировании МР на самых ранних этапах жизни человека. Тем не менее наиболее интересные результаты были получены в ходе проведения анализа ВМ + анализа поведенческих данных. В соответствии с закономерностью, выявленной для всех вышеупомянутых областей мозга (согласно которой билингвы демонстрируют улучшенный МР по сравнению с монолингвами), поведенческие показатели пожилых билингвов не зависели от снижения ОСВ и оставались на оптимальном уровне даже в условиях сокращения ОСВ в отвечающих за ИК областях, в то время как показатели пожилых монолингвов были снижены из-за атрофии этих отделов мозга. Авторы предположили, что полученные результаты могут отражать предклинические различия в когнитивных стратегиях и активирующихся для выполнения задач ИК сетях мозга. Даже если ВМ-анализ не позволил провести “онлайн” исследование лежащих в основе этого явления механизмов, актуальной остается гипотеза авторов о том, что изучение второго языка на протяжении всей жизни способствует развитию МР путем обширного обучения сети ИК, что, в свою очередь, приводит к улучшению КР за счет повышения эффективности и гибкости сети (то есть НР) и, таким образом, разработки различных стратегий борьбы с возрастным ухудшением работоспособности мозга (то есть НК). Аналогичным образом недавнее лонгитюдное исследование с участием пожилых билингвов и монолингвов показало, что билингвизм способствует смягчению потери семантической памяти, связанной с истончением энторинальной коры (Arce Rentería et al., 2019).

Помимо проведения нейровизуализационных исследований учеными также были предприняты попытки создания моделей механизмов, которые, предположительно, могут участвовать в формировании нейропротекторного эффекта у билингвов. Например, Грант и соавт. (Grant et al., 2014) предложили модель задне-переднего сдвига при старении (posterior-to-anterior shift in aging, PASA) (Davis et al., 2007; Dennis, Cabeza, 2008). Согласно этой модели, для поддержания оптимального уровня поведенческих характеристик на фо-

не возрастного снижения нейронной активности в задних отделах головного мозга (теменная доля) пожилые люди должны больше полагаться на его передние отделы (лобная доля). В случае с билингвизмом эта цель, напротив, должна достигаться за счет сохранения работоспособности задних отделов мозга и целостности их связей с лобной долей. Таким образом, из-за менее выраженного ухудшения состояния задней части мозга у билингвов может в меньшей степени наблюдаться задне-передний сдвиг при старении. Это предположение основано на результатах рассмотренных нами ранее исследований, свидетельствующих как об увеличении ОСВ в передней височной доле и в НТД (Abutalebi et al., 2014, 2015), так и о более развитых связях между передними и задними отделами мозга у пожилых билингвов (Luk et al., 2011). Другая модель, разработанная Гранди и его коллегами (Grundy et al., 2017), получила название передне-заднего и подкоркового сдвига (anterior to posterior and subcortical shift, BAPSS). Основная гипотеза авторов данной модели заключается в том, что при выполнении задач на ИК у билингвов с высоким уровнем владения L2, по сравнению с монолингвами, должна в меньшей степени наблюдаться активация передних областей мозга и в большей степени – задних/подкорковых областей. Модель передне-заднего и подкоркового сдвига основана на пяти различных типах данных, полученных в результате исследования билингвов: 1) по сравнению с монолингвами у билингвов наблюдается повышенный ОСВ в задних и подкорковых областях мозга (Abutalebi et al., 2013; Abutalebi et al., 2015; Burgaleta et al., 2016; Pliatsikas et al., 2014, 2017; Wei et al., 2015); 2) мозг билингвов характеризуется большей целостностью белого вещества (Coggins et al., 2004; Felton et al., 2017; Gold, Johnson, et al., 2013; Luk et al., 2011); 3) у билингвов наблюдается меньшая активация фронтальных областей мозга, при этом производительность при решении связанных с ИК задач равна или лучше производительности тех же задач у монолингвов (Abutalebi et al., 2012; Rodríguez-Pujadas et al., 2014; Waldie et al., 2009); 4) билингвы характеризуются более устойчивыми функциональными связями между различными областями мозга, активируемыми во время выполнения задач на ИК. Таким образом, мозг билингвов спо-

собен лучше распределять нагрузку, не слишком задействуя ресурсы фронтальных областей (Costumero et al., 2015; Grady et al., 2015; Li et al., 2015; Luk et al., 2010). Наконец, 5) исследования с использованием метода ЭЭГ показывают, что для достижения равных с монолингвами показателей производительности ИК билингвы полагаются на более ранние стадии обработки информации, чем монолингвы (Barac et al., 2016; Fernandez et al., 2013, 2014; Moreno et al., 2014; Sullivan et al., 2014). Опираясь на эти данные, Гранди и соавт. сделали вывод о том, что способность пожилых билингвов переключаться с более энергозатратной и нисходящей обработки информации на более автоматическую и раннюю развивается благодаря многолетнему опыту одновременного использования двух и более языков. Предложенная авторами модель может помочь в объяснении механизмов, лежащих в основе нейропротекторного влияния билингвизма на стареющий мозг: согласно этой модели, меньшая зависимость от передних областей мозга и более сильная зависимость от задних областей/подкорковых структур способствуют поддержанию оптимального уровня когнитивного функционирования билингвов.

В дополнение к рассмотренным выше потенциальным механизмам взаимодействия стоит кратко упомянуть предоставленную Гузман-Велесом и Транелем характеристику НКР (Guzmán-Vélez, Tranel, 2015): согласно норадренергической теории КР (Robertson, 2013), факторы, способствующие формированию МР и КР, также активируют норадренергическую систему, что, в свою очередь, приводит к реализации компенсаторных механизмов (например, усилению нейрогенеза и синаптогенеза, увеличению выработки нейротрофического фактора мозга (ВНФМ), увеличению ОСВ) и механизмов модификации заболевания (например, уменьшению амилоидной нагрузки, уменьшению размера бляшек, противовоспалительным процессам и восстановлению холинергических и дофаминергических клеток). Изучение нескольких языков, заслуженно причисляемое к этим защитным факторам, также способствует более эффективной работе головного мозга и формированию защиты от ослабления когнитивных функций в результате старения.

В заключении этого раздела мы рассмотрим перспективы дальнейших исследований билингвизма в его связи с НКР. В одном из недавних исследований (Arenaza-Urquijo, Ventura, 2018) авторами была предпринята попытка реорганизовать касающуюся когнитивного старения терминологию путем объединения подпонятий НКР и других понятий (Nyberg et al., 2012) в единую систему. Так, авторы исследования предложили провести единую общепринятую грань между понятиями сопротивления деменции и устойчивости к деменции. Понятие устойчивости к деменции (в целом совпадающее с понятием НКР) относится к способности человека поддерживать более высокий уровень когнитивных способностей, несоизмеримый со степенью повреждения головного мозга. Понятие сопротивления деменции (примерно совпадающее с понятием поддержания работоспособности мозга) относится к предотвращению появления патологий мозга. Уровень сопротивления деменции оценивается путем выявления в мозге человека таких биомаркеров деменции, как бета-амилоид или тау-белок, в то время как устойчивость к деменции обычно оценивается путем тестирования работоспособности когнитивных функций, связанных с патологией мозга. Как упоминалось выше, результаты многих исследований подтверждают ключевую роль билингвизма в повышении устойчивости мозга к ослаблению когнитивных функций за счет поддержания структур серого и белого вещества, поддержания когнитивных способностей на фоне ухудшения состояния нервной системы и т.д. Однако исследования, посвященные изучению влияния билингвизма на устойчивость к возрастным нарушениям, в настоящий момент представлены в научной литературе в недостаточном объеме. Одним из значимых показателей этого влияния может быть задержка развития БА, наблюдаемая во многих рассмотренных выше исследованиях. Сдерживающая роль билингвизма в контексте БА была также выявлена в непосредственно посвященном влиянию билингвизма на биомаркеры БА исследовании (Estanga et al., 2017), проведенном на группе из 278 человек. Помимо этого, результаты исследования продемонстрировали связь билингвизма с высокими результатами решения различных когнитивных задач и меньшей распро-

страненностью доклинической БА среди билингвов. Эти результаты являются доказательством того, что билингвизм может способствовать как устойчивости, так и сопротивляемости деменции и возрастному снижению работоспособности когнитивных функций в целом. Мы считаем, что эти ключевые нейробиологические аспекты взаимосвязи между билингвизмом и когнитивным старением заслуживают большего внимания в будущих исследованиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поддержание эффективной работы мозга является все более и более актуальной задачей в современных условиях увеличивающейся продолжительности жизни. Результаты многочисленных исследований, рассмотренных в этой статье, выступают доказательством весомой роли билингвизма в формировании НКР в течение всей жизни человека. Изучение нескольких языков является важным личностным, образовательным и социальным фактором, способствующим поддержанию нормальной работоспособности когнитивных функций человека во время старения. Как следствие, билингвизм может играть важную роль в улучшении качества жизни пожилых людей и снижении нагрузки на систему здравоохранения. Тем не менее важной задачей является разработка и применение практик поддержания билингвизма среди населения. Исследование с участием кантонско-английских билингвов в Гонконге показало сохранение нейропротекторного эффекта билингвизма только у тех участников, которые продолжают практиковать второй язык после выхода на пенсию (Abutalebi et al., 2015). Ввиду сложности разработки эффективных фармакологических методов лечения ослабления когнитивных функций, такие “экологические” факторы формирования НКР, как билингвизм, должны быть ключевыми в содействии здоровому старению.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование было проведено с использованием Уникальной научной установки НИУ ВШЭ “Автоматизированная система неинвазивной стимуляции мозга с возможностью синхронной регистрации биотоков мозга и отслеживания глазодвижения” при финансо-



вой поддержке Российской Федерации, грант № 075-15-2021-673.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Власова Р.М.* “Систематическая ошибка выжившего” и другие источники невалидности в исследованиях билингвального когнитивного развития. *Российский журнал когнитивной науки*. 2019. 6(1): 6–69.
- Abutalebi J., Canini M., Della Rosa P.A., Green D.W., Weekes B.S.* (2015). The neuroprotective effects of bilingualism upon the inferior parietal lobule: A structural neuroimaging study in aging Chinese bilinguals. *Journal of Neurolinguistics*. 2015. 33: 3–13.
- Abutalebi J., Canini M., Della Rosa P.A., Sheung L.P., Green D.W., Weekes B.S.* Bilingualism protects anterior temporal lobe integrity in aging. *Neurobiology of Aging*. 2014. 35(9): 2126–2133.
- Abutalebi J., Della Rosa P.A., Green D.W., Hernandez M., Scifo P., Keim R., Cappa S.F., Costa A.* Bilingualism tunes the anterior cingulate cortex for conflict monitoring. *Cerebral Cortex*. 2012. 22: 2076–2086.
- Abutalebi J., Green D.* Bilingual language production: The neurocognition of language representation and control. *Journal of Neurolinguistics*. 2007. 20(3): 242–275.
- Abutalebi J., Green D.W.* Neuroimaging of language control in bilinguals: neural adaptation and reserve. *Bilingualism: Language and Cognition*. 2016. 19(4): 689–698.
- Abutalebi J., Guidi L., Borsa V., Canini M., Della Rosa P.A., Parris B.A., Weekes B.S.* Bilingualism provides a neural reserve for aging populations. *Neuropsychologia*. 2015. 69: 201–210.
- Abutalebi J., Rosa P.A.D., Castro Gonzaga A.K., Keim R., Costa A., Perani D.* The role of the left putamen in multilingual language production. *Brain and Language*. 2013. 125: 307–315.
- Alladi S., Bak T.H., Duggirala V., Surampudi B., Shailaja M., Shukla A.K.* Bilingualism delays age at onset of dementia, independent of education and immigration status. *Neurology*. 2013. 81(22): 1938–1944.
- Anderson J.A., Grundy J.G., Frutos J., Barker R.M., Grady C., Bialystok E.* Effects of bilingualism on white matter integrity in older adults. *Neuroimage*. 2018. 167: 143–150.
- Ansaldo A.I., Ghazi-Saidi L., Adrover-Roig D.* Interference control in elderly bilinguals: Appearances can be misleading. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2015. 37(5): 455–470.
- Antón E., Duñabeitia J.A., Estévez A., Hernández J.A., Castillo A., Fuentes L.J.* Is there a bilingual advantage in the ANT task? Evidence from children. *Frontiers in Psychology*. 2014. 5: 398.
- Apostolova L.G., Steiner C.A., Akopyan G.G., Dutton R.A., Hayashi K.M., Toga A.W.* Three-dimensional gray matter atrophy mapping in mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 2007. 64(10): 1489–1495.
- Arce Rentería M., Casalietto K., Tom S., Pa J., Harrati A., Armstrong N.* The contributions of active Spanish–English bilingualism to cognitive reserve among older Hispanic adults living in California. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2019. 34(7): 1235–1235.
- Arenaza-Urquijo E.M., Vemuri P.* Resistance vs resilience to Alzheimer disease: clarifying terminology for preclinical studies. *Neurology*. 2018. 90: 695–703.
- Bak T.H., Nissan J.J., Allerhand M.M., Deary I.J.* Does bilingualism influence cognitive aging? *Annals of Neurology*. 2014. 75(6): 959–963.
- Barac R., Moreno S., Bialystok E.* Behavioral and electrophysiological differences in executive control between monolingual and bilingual children. *Child Development*. 2016. 87(4): 1277–1290.
- Bartrés-Faz D., Arenaza-Urquijo E.M.* Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging. *Brain Topography*. 2011. 24(3–4): 340.
- Bialystok E.* The bilingual adaptation: How minds accommodate experience. *Psychological Bulletin*. 2017. 143(3): 233.
- Bialystok E., Abutalebi J., Bak T.H., Burke D.M., Kroll J.F.* Aging in two languages: Implications for public health. *Ageing Research Reviews*. 2016. 27: 56–60.
- Bialystok E., Craik F.I., Freedman M.* Bilingualism as a protection against the onset of symptoms of dementia. *Neuropsychologia*. 2007. 45(2): 459–464.
- Bialystok E., Craik F.I., Klein R., Viswanathan M.* Bilingualism, aging, and cognitive control: evidence from the Simon task. *Psychology and Aging*. 2004. 19(2): 290.
- Bialystok E., Craik F., Luk G.* Cognitive control and lexical access in younger and older bilinguals. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*. 2008. 34(4): 859–873.
- Bialystok E., Poarch G., Luo L., Craik F.I.* Effects of bilingualism and aging on executive function and working memory. *Psychology and Aging*. 2014. 29(3): 696.
- Burgaleta M., Sanjuán A., Ventura-Campos N., Sebastian-Galles N., Ávila C.* Bilingualism at the core of the brain. Structural differences between bilinguals and monolinguals revealed by subcortical shape analysis. *NeuroImage*. 2016. 125: 437–445.

- Calabria M., Costa A., Green D.W., Abutalebi J.* Neural basis of bilingual language control. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018. 1426(1): 221–235.
- Cheng S.* Cognitive reserve and the prevention of dementia: the role of physical and cognitive activities. *Current Psychiatry Reports*. 2016. 18(9): 85.
- Chertkow H., Whitehead V., Phillips N., Wolfson C., Atherton J., Bergman H.* Multilingualism (but not always bilingualism) delays the onset of Alzheimer disease: Evidence from a bilingual community. *Alzheimer Disease Associated Disorders*. 2010. 24(2): 118–125.
- Clare L., Wu Y.T., Teale J.C., MacLeod C., Matthews F., Brayne C., Woods B.* Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. *PLoS Medicine*. 2017. 14(3): e1002259.
- Coggins III P.E., Kennedy T.J., Armstrong T.A.* Bilingual corpus callosum variability. *Brain and Language*. 2004. 89(1): 69–75.
- Costa A., Hernández M., Costa-Faidella J., Sebastián-Gallés N.* On the bilingual advantage in conflict processing: Now you see it, now you don't. *Cognition*. 2009. 113(2): 135–149.
- Costumero V., Marin-Marin L., Calabria M., Belloch V., Escudero J., Baquero M.* A cross-sectional and longitudinal study on the protective effect of bilingualism against dementia using brain atrophy and cognitive measures. *Alzheimer's Research Therapy*. 2020. 12(1): 1–10.
- Costumero V., Rodríguez-Pujadas A., Fuentes-Claramonte P., Ávila C.* How bilingualism shapes the functional architecture of the brain: A study on executive control in early bilinguals and monolinguals. *Human Brain Mapping*. 2015. 36(12): 5101–5112.
- Craik F.I.M., Bialystok E., Freedman M.* Delaying the onset of Alzheimer disease: Bilingualism as a form of cognitive reserve. *Neurology*. 2010. 75(19): 1726–1729.
- Davis S.W., Dennis N.A., Daselaar S.M., Fleck M.S., Cabeza R.* Que PASA? The posterior–anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*. 2007. 18(5): 1201–1209.
- de Frutos-Lucas J., López-Sanz D., Cuesta P., Bruña R., Fuente S., Serrano N.* Enhancement of posterior brain functional networks in bilingual older adults. *Bilingualism: Language and Cognition*. 2020. 23(2): 387–400.
- Del Maschio N., Sulpizio S., Gallo F., Fedeli D., Weekes B.S., Abutalebi J.* Neuroplasticity across the lifespan and aging effects in bilinguals and monolinguals. *Brain and Cognition*. 2018. 125: 118–126.
- Della Rosa P.A., Videsott G., Borsa V.M., Canini M., Weekes B.S., Franceschini R., Abutalebi J.* A neural interactive location for multilingual talent. *Cortex*. 2013. 49(2): 605–608.
- Dennis N.A., Cabeza R.* Neuroimaging of healthy cognitive aging. In *The Handbook of Aging and Cognition*. 2008. 3: 1–54.
- Duñabeitia J.A., Hernández J.A., Antón E., Macizo P., Estévez A., Fuentes L.J., Carreiras M.* The inhibitory advantage in bilingual children revisited: Myth or reality? *Experimental Psychology*. 2014. 61(3): 234–251.
- Estanga A., Ecañ-Torres M., Ibanez A., Izagirre A., Villanua J., García-Sebastian M.* Beneficial effect of bilingualism on Alzheimer's disease CSF biomarkers and cognition. *Neurobiology of Aging*. 2017. 50: 144–151.
- Felton A., Vazquez D., Ramos-Nunez A.I., Greene M.R., Macbeth A., Hernandez A.E., Chiarello C.* Bilingualism influences structural indices of interhemispheric organization. *Journal of Neurolinguistics*. 2017. 42: 1–11.
- Fernandez M., Acosta J., Douglass K., Doshi N., Tartar J.L.* Speaking two languages enhances an auditory but not a visual neural marker of cognitive inhibition. *AIMS Neuroscience*. 2014. 1(2): 145.
- Fernandez M., Tartar J.L., Padron D., Acosta J.* Neurophysiological marker of inhibition distinguishes language groups on a non-linguistic executive function test. *Brain and Cognition*. 2013. 83(3): 330–336.
- Filippi R., Richardson F.M., Dick F., Leech R., Green D.W., Thomas M.S., Price C.J.* The right posterior paravermis and the control of language interference. *Journal of Neuroscience*. 2011. 31(29): 10732–10740.
- Fjell A.M., Walhovd K.B., Fennema-Notestine C., McEvoy L.K., Hagler D.J., Holland D.* One-year brain atrophy evident in healthy aging. *Journal of Neuroscience*. 2009. 29(48): 15223–15231.
- Frisoni G.B., Geroldi C., Beltramello A., Bianchetti A., Binetti G., Bordiga G.* Radial width of the temporal horn: a sensitive measure in Alzheimer disease. *American Journal of Neuroradiology*. 2002. 23(1): 35–47.
- Frisoni G.B., Rossi R., Beltramello A.* The radial width of the temporal horn in mild cognitive impairment. *Journal of Neuroimaging*. 2002. 12(4): 351–354.
- Gathercole V.C.M., Thomas E.M., Kennedy I., Prys C., Young N., Viñas-Guasch N.* Does language dominance affect cognitive performance in bilinguals? Lifespan evidence from preschoolers through older adults on card sorting, Simon, and metalinguistic tasks. *Frontiers in Psychology*. 2014. 5: 11.
- Gold B.T., Johnson N.F., Powell D.K.* Lifelong bilingualism contributes to cognitive reserve against

- white matter integrity declines in aging. *Neuropsychologia*. 2013. 51(13): 2841–2846.
- Gold B.T., Kim C., Johnson N.F., Kryscio R.J., Smith C.D. Lifelong bilingualism maintains neural efficiency for cognitive control in aging. *Journal of Neuroscience*. 2013. 33(2): 387–396.
- Gollan T.H., Salmon D.P., Montoya R.I., Galasko D.R. Degree of bilingualism predicts age of diagnosis of Alzheimer's disease in low-education but not in highly educated Hispanics. *Neuropsychologia*. 2011. 49(14): 3826–3830.
- Grady C.L., Luk G., Craik F.I., Bialystok E. Brain network activity in monolingual and bilingual older adults. *Neuropsychologia*. 2015. 66: 170–181.
- Grant A., Dennis N.A., Li P. Cognitive control, cognitive reserve, and memory in the aging bilingual brain. *Frontiers in Psychology*. 2014. 5: 1401.
- Green D.W. Mental control of the bilingual lexico-semantic system. *Bilingualism: Language and Cognition*. 1998. 1(2): 67–81.
- Green D.W., Abutalebi J. Language control in bilinguals: The adaptive control hypothesis. *Journal of Cognitive Psychology*. 2013. 25(5): 515–530.
- Grogan A., Jones O.P., Ali N., Crinion J., Orabona S., Mechias M.L. Structural correlates for lexical efficiency and number of languages in non-native speakers of English. *Neuropsychologia*. 2012. 50(7): 1347–1352.
- Grundy J.G., Anderson J.A., Bialystok E. Neural correlates of cognitive processing in monolinguals and bilinguals. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2017. 1396(1): 183–201.
- Gunning-Dixon F.M., Brickman A.M., Cheng J.C., Alexopoulos G.S. Aging of cerebral white matter: A review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A Journal of the Psychiatry of Late Life and Allied Sciences*. 2009. 24(2): 109–117.
- Guzmán-Vélez E., Tranel D. Does bilingualism contribute to cognitive reserve? Cognitive and neural perspectives. *Neuropsychology*. 2015. 29(1): 139.
- Heim S., Stumme J., Bittner N., Jockwitz C., Amunts K., Caspers S. Bilingualism and “brain reserve”: A matter of age. *Neurobiology of Aging*. 2019. 81: 157–165.
- Hurd M.D., Martorell P., Delavande A., Mullen K.J., Langa K.M. Monetary costs of dementia in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2013. 368(14): 1326–1334.
- Incera S., McLennan C.T. Bilingualism and age are continuous variables that influence executive function. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2018. 25(3): 443–463.
- Ivanova I., Costa A. Does bilingualism hamper lexical access in speech production? *Acta Psychologica*. 2008. 127(2): 277–288.
- Kalpourzos G., Chételat G., Baron J.C., Landeau B., Mevel K., Godeau C., Desgranges B. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging*. 2009. 30(1): 112–124.
- Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993. 43(1): 13–20.
- Kontis V., Bennett J., Mathers C., Li G., Foreman K., Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: Projections with a Bayesian model ensemble. *The Lancet*. 2017. 389(10076): 1323–1335.
- Kowoll M.E., Degen C., Gorenc L., Küntzelmann A., Fellhauer I., Giesel F. Bilingualism as a contributor to cognitive reserve? Evidence from cerebral glucose metabolism in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Psychiatry*. 2016. 7: 62.
- Kroll J.F., Stewart E. Category interference in translation and picture naming: Evidence for asymmetric connections between bilingual memory representations. *Journal of Memory and Language*. 1994. 33(2): 149–174.
- Lambon Ralph M.A., Pobric G., Jefferies E. Conceptual knowledge is underpinned by the temporal pole bilaterally: Convergent evidence from rTMS. *Cerebral Cortex*. 2008. 19(4): 832–838.
- Li L., Abutalebi J., Zou L., Yan X., Liu L., Feng X. Bilingualism alters brain functional connectivity between “control” regions and “language” regions: Evidence from bimodal bilinguals. *Neuropsychologia*. 2015. 71: 236–247.
- Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V., Costafreda S.G., Huntley J., Ames D. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*. 2017. 390(10113): 2673–2734.
- Ljungberg J.K., Hansson P., Andrés P., Josefsson M., Nilsson L.-G. A Longitudinal Study of Memory Advantages in Bilinguals. *PLoS ONE*. 2013. 8(9): e73029.
- López Zunini R.A., Morrison C., Kousaie S., Taler V. Task switching and bilingualism in young and older adults: A behavioral and electrophysiological investigation. *Neuropsychologia*. 2019. 133.
- Luk G., Anderson J.A., Craik F.I., Grady C., Bialystok E. Distinct neural correlates for two types of inhibition in bilinguals: Response inhibition versus interference suppression. *Brain and Cognition*. 2010. 74(3): 347–357.
- Luk G., Bialystok E., Craik F.I., Grady C.L. Lifelong bilingualism maintains white matter integrity in

- older adults. *Journal of Neuroscience*. 2011. 31(46): 16808–16813.
- McDonald C.R., McEvoy L.K., Gharapetian L., Fenema-Notestine C., Hagler D.J., Holland D., Koyama A., Brewer J.B., Dale A.M. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology*. 2009. 73(6): 457–465.
- Mechelli A., Crinion J.T., Noppeney U., O'doherty J., Ashburner J., Frackowiak R.S., Price C.J. Neuro-linguistics: Structural plasticity in the bilingual brain. *Nature*. 2004. 431(7010): 757–757.
- Mendez M.F., Chavez D., Akhlaghipour G. Bilingualism delays expression of Alzheimer's clinical syndrome. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2020. 48: 281–289.
- Mitchell E.M. Concentration of Health Expenditures in the U.S. Civilian Noninstitutionalized Population, 2014. In *Statistical Brief (Medical Expenditure Panel Survey (US))*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2016.
- Mohades S.G., Struys E., Schuerbeek P., Baeken C., Craen P., Luypaert R. Age of second language acquisition affects nonverbal conflict processing in children: an fMRI study. *Brain and Behavior*. 2014. 4(5): 626–642.
- Moreno S., Wodniecka Z., Tays W., Alain C., Bialystok E. Inhibitory control in bilinguals and musicians: event related potential (ERP) evidence for experience-specific effects. *PLoS ONE*. 2014. 9(4): e94169.
- Mummery C.J., Patterson K., Price C.J., Ashburner J., Frackowiak R.S., Hodges J.R. A voxel-based morphometry study of semantic dementia: Relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Annals of Neurology*. 2000. 47: 36–45.
- Nakamura A., Cuesta P., Kato T., Arahata Y., Iwata K., Yamagishi M., Kuratsubo I., Kato K., Bundo M., Diers K., Fernández A., Maestú F., Ito K. Early functional network alterations in asymptomatic elders at risk for Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2017. 7(1): 1–11.
- National health expenditure trends, 1975 to 2014. 2014.
- Nyberg L., Lövdén M., Riklund K., Lindenberger U., Bäckman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences*. 2012. 16(5): 292–305.
- Olsen R.K., Pangelinan M.M., Bogulski C., Chakraborty M.M., Luk G., Grady C.L., Bialystok E. The effect of lifelong bilingualism on regional grey and white matter volume. *Brain Research*. 2015. 1612: 128–139.
- Olulade O.A., Jamal N.I., Koo D.S., Perfetti C.A., LaSasso C., Eden G.F. Neuroanatomical Evidence in Support of the Bilingual Advantage Theory. *Cerebral Cortex*. 2016. 26(7): 3196–3204.
- Paap K.R., Johnson H.A., Sawi O. Bilingual advantages in executive functioning either do not exist or are restricted to very specific and undetermined circumstances. *Cortex*. 2015. 69: 265–278.
- Perani D., Abutalebi J. Bilingualism, dementia, cognitive and neural reserve. *Current Opinion in Neurology*. 2015. 28(6): 618–625.
- Perani D., Farsad M., Ballarini T., Lubian F., Malpetti M., Fracchetti A., Magnani G., March A., Abutalebi J. The impact of bilingualism on brain reserve and metabolic connectivity in Alzheimer's dementia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017. 114(7): 1690–1695.
- Perquin M., Vaillant M., Schuller A.-M., Pastore J., Dartigues J.-F., Lair M.-L., Diederich N. Lifelong Exposure to Multilingualism: New Evidence to Support Cognitive Reserve Hypothesis. *PLoS ONE*. 2013. 8(4): e62030.
- Pfefferbaum A., Adalsteinsson E., Sullivan E.V. Frontal circuitry degradation marks healthy adult aging: Evidence from diffusion tensor imaging. *NeuroImage*. 2005. 26(3): 891–899.
- Pliatsikas C., DeLuca V., Moschopoulou E., Saddy J.D. Immersive bilingualism reshapes the core of the brain. *Brain Structure and Function*. 2017. 222(4): 1785–1795.
- Pliatsikas C., Johnstone T., Marinis T. Grey matter volume in the cerebellum is related to the processing of grammatical rules in a second language: A structural voxel-based morphometry study. *Cerebellum*. 2014. 13(1): 55–63.
- Prince M., Comas-Herrera A., Knapp M., Guerchet M., Karagiannidou M. World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future. 2016.
- Raftery A.E., Chunn J.L., Gerland P., Hanaševčíková H., Raftery A.E., Chunn J.L., Sevcíková H. Bayesian Probabilistic Projections of Life Expectancy for All Countries. *Demography*. 2013. 50: 777–801.
- Ramakrishnan S., Mekala S., Mamidipudi A., Yareeda S., Mridula R., Bak T.H., Alladi S., Kaul S. Comparative Effects of Education and Bilingualism on the Onset of Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2017. 44(3–4): 222–231.
- Ressel V., Pallier C., Ventura-Campos N., Díaz B., Roessler A., Ávila C., Sebastián-Gallés N. An effect of Bilingualism on the auditory cortex. *Journal of Neuroscience*. 2012. 32(47): 16597–16601.
- Robertson I.H. A noradrenergic theory of cognitive reserve: Implications for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2013. 34(1): 298–308.
- Rodríguez-Pujadas A., Sanjuán A., Fuentes P., Ventura-Campos N., Barrós-Loscercas A., Ávila C. Differential neural control in early bilinguals and monolinguals during response inhibition. *Brain and Language*. 2014. 132: 43–51.

- Rosselli M., Loewenstein D.A., Curiel R.E., Penate A., Torres V.L., Lang M., Greig M.T., Barker W.W., Duara R. Effects of bilingualism on verbal and nonverbal memory measures in mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2019. 25(1): 15–28.
- Rouillard M., Audiffren M., Albinet C., Ali Bahri M., Garraux G., Collette F. Contribution of four life-long factors of cognitive reserve on late cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2017. 39(2): 142–162.
- Saidi L.G. Bilingual speakers postpone symptoms of cognitive deficit in Parkinson's disease. *Innovation in Aging*. 2019. 3(1): 661–661.
- Saykin A.J., Wishart H.A., Rabin L.A., Santulli R.B., Flashman L.A., West J.D., McHugh T.L., Mammourian A.C. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*. 2006. 67(5): 834–842.
- Schweizer T.A., Ware J., Fischer C.E., Craik F.I.M., Bialystok E. Bilingualism as a contributor to cognitive reserve: Evidence from brain atrophy in Alzheimer's disease. *Cortex*. 2012. 48(8): 991–996.
- Shearer J., Green C., Ritchie C.W., Zajicek J.P. Health state values for use in the economic evaluation of treatments for alzheimers disease. *Drugs and Aging*. 2012. 29(1): 31–43.
- Stebbins G.T., Murphy C.M. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Behavioural Neurology*. 2009. 21(1–2): 39–49.
- Steffener J., Reuben A., Rakitin B.C., Stern Y. Supporting performance in the face of age-related neural changes: Testing mechanistic roles of cognitive reserve. *Brain Imaging and Behavior*. 2011. 5(3): 212–221.
- Stein M., Federspiel A., Koenig T., Wirth M., Strik W., Wiest R., Brandeis D., Dierks T. Structural plasticity in the language system related to increased second language proficiency. *Cortex*. 2012. 48(4): 458–465.
- Stern Y. Cognitive reserve: Theory and applications. 2013.
- Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009. 47(10): 2015–2028.
- Sullivan M.D., Janus M., Moreno S., Astheimer L., Bialystok E. Early stage second-language learning improves executive control: Evidence from ERP. *Brain and Language*. 2014. 139: 84–98.
- Virginia V. Bilingualism and cognition. *Bilingualism*. 2015. 18(1): 3–24.
- Waldie K.E., Badzakova-Trajkov G., Miliivojevic B., Kirk I.J. Neural activity during Stroop colour word task performance in late proficient bilinguals: A functional Magnetic Resonance Imaging study. *Psychology Neuroscience*. 2009. 2(2): 125–136.
- Wang H.-X., MacDonald S.W.S., Dekhtyar S., Fratiglioni L. Association of lifelong exposure to cognitive reserve-enhancing factors with dementia risk: A community-based cohort study. *PLOS Medicine*. 2017. 14(3): e1002251.
- Wei M., Joshi A.A., Zhang M., Mei L., Manis F.R., He Q., Beattie R.L., Xue G., Shattuck D.W., Leahy R.M., Xue F., Houston S.M., Chen C., Dong Q., Lu Z.L. How age of acquisition influences brain architecture in bilinguals. *Journal of Neurolinguistics*. 2015. 36: 35–55.
- Wilson R.S., Boyle P.A., Yang J., James B.D., Bennett D.A. Early life instruction in foreign language and music and incidence of mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 2015. 29(2): 292–302.
- Wimo A., Guerchet M., Ali G.C., Wu Y.T., Prina A.M., Winblad B., Jönsson L., Liu Z., Prince M. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's and Dementia*. 2017. 13(1): 1–7.
- Winblad B., Amouyel P., Andrieu S., Ballard C., Brayne C., Brodaty H., Cedazo-Minguez A., Dubois B., Edvardsson D., Feldman H., Fratiglioni L., Frisoni G.B., Gauthier S., Georges J., Graff C., Iqbal K., Jessen F., Johansson G., Jönsson L., ... Zetterberg, H. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: A priority for European science and society. *The Lancet Neurology*. 2016. 15(5): 455–532.
- Wodniecka Z., Craik F.I.M., Luo L., Bialystok E. Does bilingualism help memory? Competing effects of verbal ability and executive control. *International Journal of Bilingual Education and Bilingualism*. 2010. 13(5): 575–595.
- Woumans E., Santens P., Sieben A., Versijpt J., Stevens M., Duyck W. Bilingualism delays clinical manifestation of Alzheimer's disease. *Bilingualism*. 2015. 18(3): 568–574.
- Yu M., Engels M.M.A., Hillebrand A., Van Straaten E.C.W., Gouw A.A., Teunissen C., Van Der Flier W.M., Scheltens P., Stam C.J. Selective impairment of hippocampus and posterior hub areas in Alzheimer's disease: An MEG-based multiplex network study. *Brain*. 2017. 140(5): 1466–1485.
- Zhang Y., Londos E., Minthon L., Wattmo C., Liu H., Aspelin P., Wahlund L.O. Usefulness of computed tomography linear measurements in diagnosing Alzheimer's disease. *Acta Radiologica*. 2008. 49(1): 91–97.
- Zheng Y., Wu Q., Su F., Fang Y., Zeng J., Pei Z. (2018). The Protective Effect of Cantonese/Mandarin Bilingualism on the Onset of Alzheimer Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2018. 45(3–4): 210–219.
- Zou L., Ding G., Abutalebi J., Shu H., Peng D. Structural plasticity of the left caudate in bimodal bilinguals. *Cortex*. 2012. 48(9): 1197–1206.

**COGNITIVE AND BRAIN RESERVE IN BILINGUALISM****A. S. Malyshevskaya<sup>a, b, #</sup>, F. Gallo<sup>a, c</sup>, A. A. Efremov<sup>a</sup>, A. V. Myachykov<sup>a, d</sup>, Y. Y. Shtyrov<sup>a, e</sup>**<sup>a</sup>*National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia*<sup>b</sup>*Potsdam University, Potsdam-Golm, Germany*<sup>c</sup>*Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy*<sup>d</sup>*Northumbria University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom*<sup>e</sup>*Aarhus University, Aarhus, Denmark*<sup>#</sup>*e-mail: malyshevskaya.ru@yandex.ru*

Development of science, society and medicine leads to a steady increase in average life expectancy. As a result, science is facing new challenges, including prevention of dementia and the maintenance of efficient brain performance during human aging. Bilingualism is one of the protective factors that prevent cognitive decline and maintain brain neuroplasticity. However, the debate about the neuroprotective properties of bilingualism is still relevant. This article will consider the phenomenon of reserve and determine the relationship between bilingualism and reserve components such as brain reserve, neuronal reserve and neuronal compensation. Moreover, the article will provide an overview of studies on the neural and cognitive mechanisms of bilingualism in healthy brain during aging. In conclusion, we will try to determine how bilingualism can protect the brain from aging through the interaction between brain and cognitive reserves.

*Keywords:* bilingualism, cognitive reserve, brain reserve, neuron compensation, neuroplasticity, aging

*Funding:* This article has been carried out using HSE unique equipment (Reg. num 354937)

## МЕТОДИКА АЙТРЕКИНГА В ПСИХОЛИНГВИСТИКЕ И ПАРАЛЛЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ С ЭЭГ

© 2022 г. М. Ю. Походай<sup>1</sup> \*, Б. Бермудес-Маргаретто<sup>4</sup>, Ю. Ю. Штыров<sup>1, 2</sup>, А. В. Мячиков<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>Центр нейроэкономики и когнитивных исследований Института когнитивных нейронаук НИУ ВШЭ, Москва, Россия

<sup>2</sup>Центр функционально интегративной нейронауки (CFIN), кафедра клинической медицины, Орхусский университет, Орхус, Дания

<sup>3</sup>Университет Нортумбри в Ньюкасле, Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания

<sup>4</sup>Университет Саламанки, Саламанка, Испания

\*e-mail: mpokhoday@hse.ru

Поступила в редакцию 15.03.2022 г.

После доработки 22.06.2022 г.

Принята к публикации 27.06.2022 г.

Развитие технологий привело к значительному прогрессу в применяемых методах исследований в когнитивных науках. Среди методов изучения поведения человека и лежащих в его основе мозговых механизмов и когнитивных процессов – айтрекинг (окулография) – метод записи и анализа глазодвигательной активности в реальном времени. В этом обзоре мы рассмотрим использование айтрекинга в когнитивных исследованиях как отдельно, так и в сочетании с электроэнцефалографией, а именно анализом связанных с событиями потенциалов (ССП или ПСС, *eng. Event-related potentials (ERP)*). Мы также обсудим отслеживание взгляда с точки зрения его использования в языковых исследованиях: от изучения понимания и построения предложений до изучения второго языка и двуязычия. Наконец, речь пойдет о параллельной регистрации глазодвижения и ERP. Своим обзором мы хотим обратить внимание не только на сильные стороны методики айтрекинг, но и на проблемы, которые, как мы считаем, можно решить путем применения параллельной регистрации глазодвигательной активности и ЭЭГ.

*Ключевые слова:* айтрекинг, окулография, ЭЭГ, СПП, ERP, когнитивные науки, мультимодальные методы, психолингвистика, параллельная регистрация

DOI: 10.31857/S0044467722050124

### ОСНОВЫ АЙТРЕКИНГА: ОБЗОР

Существует ряд основных аспектов, которые необходимо принять во внимание, прежде чем применять метод отслеживания взгляда в исследованиях. Во-первых, необходимо выбрать тип используемого оборудования для записи движения глаз: электроокулография (ЭОГ), склеральная контактная линза/поисковая катушка/аспирационный колпачок (см., например, Ярбус, 1965), фотоокулография (ФОГ), видеоокулография (ВОГ) или видеоокулографы комбинированного типа, в которых положение зрачка оценивается по соотношению центра зрачка и отражения инфракрасного света от роговицы (Duchowski, 2017).

В этом обзоре мы сосредоточимся в основном на исследованиях с использованием оптических неинвазивных бинокулярных и/или монокулярных айтрекеров, поскольку они наиболее распространены в настоящее время. Современные неинвазивные устройства слежения за движением глаз подразделяются в зависимости от форм-фактора на: головные (например, очки EyeLink II (SR-Research, Оттава, Канада)) или более современные варианты: Tobii Pro Glasses (Tobii, Дандерюд, Швеция), Pupil labs core (Pupil labs, Берлин, Германия) или статические (устанавливаемые на рабочий стол, на монитор компьютера) или башенного типа: например, SMI High speed (SMI, Германия), EyeLink 1000+ и Portable Duo (SR-Research, Ottawa, Canada), Tobii Eye-tracker 4C (Tobii,

Дандерюд, Швеция)). Большинство передовых систем также позволяет работать в дистанционном режиме для применения в сканерах МРТ или системах МЭГ (например, EyeLink 1000+ с креплением Long Distance Arm Mount (SR-Research, Оттава, Канада)), в то время как другие системы можно использовать для отслеживания глаз в очках виртуальной реальности (HTC Vive VR с айтрекером Pupil Labs Pro (Pupil labs, Берлин, Германия)). Типичный айтрекер включает в себя компьютер, который используется для демонстрации экспериментальных стимулов и управления камерой, записывающей движения глаз. В некоторых конфигурациях (например, EyeLink 1000+ (SR-Research, Оттава, Канада)) для проведения экспериментов требуется два компьютера (главный компьютер, управляющий, обрабатывающий и фильтрующий данные о движении глаз, и компьютер для демонстрации стимулов, хранения и обработки данных).

В основном для получения данных современные айтрекеры используют принцип видеорегистрации и анализа отражения инфракрасного света от роговицы и положение зрачка (подробное описание см. в Duchowski, 2017; Holmqvist et al., 2011): камера работает в паре с излучателем инфракрасного света (ИК) и отслеживает отражение ИК-света от роговицы (роговичное отражение (отражение Пуркинье P1)) и положение зрачка для оценки координат взора (Duchowski, 2017). Полученные данные состоят из замеров и событий, где замер представляет собой единичную запись положения глаз в координатах  $x$  и  $y$ , а события представляют собой набор замеров, сгруппированных по типу движения глаз: саккады, фиксации, прослеживающие движения глаз (ПДГ). Саккады — это “движения” глаза, которые обычно длятся от 30 до 80 мс, тогда как фиксации — это периоды относительной стабильности глаза, продолжительностью от нескольких десятков миллисекунд до нескольких секунд (Holmqvist et al., 2011). Прослеживающие движения глаз представляют собой плавное смещение взора без саккад и фиксаций. Обычно ПДГ регистрируются при слежении за объектом, движущимся с определенной скоростью, например, за самолетом.

Данные о движении глаз обычно разделяются по областям интереса (area of interest (AOI)) или зонам интереса (region of interest (ROI)). Например в предложении мы можем

выделить в области интереса как отдельные слова и словосочетания, так и отдельные морфемы или буквы. В дополнение к движениям глаз также записывается размер зрачка, который может использоваться в качестве дополнительной метрики (Laeng et al., 2012). Данная методика получила название пупиллометрия (недавний обзор см. в Mathot, 2018). Одни системы позволяют вести только бинокулярную запись, т.е. параллельную запись движений обоих глаз (бинокулярный режим в SMI Red-M), другие (EyeLink 1000+ (SR-Research, Ottawa, Canada)) допускают как бинокулярный, так и монокулярный режимы. Перед сбором данных важно решить, является ли бинокулярная или монокулярная запись оптимальной/необходимой. Чаще используется монокулярный режим (Raney et al., 2014) и, как правило, записывается доминирующий глаз (для определения доминантности глаза можно использовать тест Майлза (Miles, 1930)).

Кроме того, айтрекеры различаются частотой дискретизации (от 30 до 2000 Гц). Более высокие частоты обеспечивают лучшее временное разрешение и четкость данных. По возможности рекомендуется использовать более высокие частоты, особенно если целевые стимулы имеют небольшую область интереса или состоят из ряда небольших областей интереса (более подробное объяснение см. в Conklin et al., 2018). Среди других важных свойств айтрекера специалисты выделяют точность, кучность, воспроизводимость и задержку. Точность — это средняя разница между фактическими координатами направления взора и координатами, зарегистрированными системой, в градусах зрительного угла. Поскольку видеоокулографы, используемые в настоящее время, не связаны напрямую с глазным яблоком, эту разницу следует учитывать и сообщать о ней при описании процесса сбора данных. Во время процедур калибровки и валидации ПО предоставляет исследователю среднюю и максимальную погрешности в градусах зрительного угла. В зависимости от условий и самой системы они могут варьироваться от 0.05 до 1 градуса. Если при валидации средняя ошибка превышает 1 градус, рекомендуется провести повторную калибровку системы. Кучность, согласно учебнику Кенета Холмквиста (Holmqvist et al, 2011), представляет собой оценку того, насколько последовательно трекер записывает положение глаз. В отличие от точности, которая опреде-



ляет куда конкретно направлен взор участника, кучность говорит нам о разбросе замеров в области взора. Воспроизводимость указывает на последовательность работы айтрекера. Наконец, задержка — это то, насколько быстро система передает информацию о положении глаз во время записи. Айтрекеры отличаются своей задержкой, и чем она меньше, тем лучше: в большинстве систем она может составлять от 1 до 3 миллисекунд.

По сравнению с другими технологически сложными методами, используемыми в когнитивных и языковых исследованиях (такими как электрофизиологические или гемодинамические магнитно-резонансные измерения), айтрекинг относительно прост в освоении и применении: большинство современных айтрекеров оснащены удобным программным обеспечением (например, SR Research Experiment Builder и Dataviewer) и их поставщики, а также исследовательские сообщества предлагают всеобъемлющую поддержку исследователям. Ряд различных приложений для проведения экспериментов с открытым доступом (Opensesame, PsychoPy) совместимы с большим количеством айтрекеров. Кроме того, большинство айтрекеров позволяют одновременно отслеживать движения глаз и регистрировать данные о времени реакции, а также интегрировать их с другими типами сбора данных, такими как электроэнцефалография (ЭЭГ, конкретнее методика анализа связанных с событиями потенциалов), магнитоэнцефалография (МЭГ), функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) и различные другие методы, поддерживающие передачу данных и маркеров через параллельный порт компьютера (список поддерживаемых методов см. в Holmqvist et al., 2011). Оборудование для отслеживания движения глаз в значительной степени является «неинвазивным» и простым в использовании — калибровка и настройка занимают 5–10 минут (Nystrom et al., 2013). Большинство айтрекеров могут записывать движения глаз в режиме свободного движения головы, что особенно полезно, например, при проведении исследований на детях.

Приведенный выше краткий обзор объясняет, почему отслеживание взгляда в настоящее время является одним из наиболее часто используемых методов в когнитивных исследованиях в целом и в языковых исследованиях в частности. Стоит отметить важную особенность методики айтрекинг, которую не-

обходимо учитывать при планировании исследования и анализе данных, а также почему предпочтительнее совмещать айтрекинг с другими методами когнитивных исследований. В следующем разделе мы рассмотрим эту особенность и приведем несколько примеров использования метода отслеживания взгляда как обособленно, так и в комбинации с методикой анализа связанных с событиями потенциалов.

### ПРИМЕНЕНИЕ АЙТРЕКИНГА В ПСИХОЛИНГВИСТИКЕ АЙТРЕКИНГ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ЧТЕНИЯ

Исследование чтения — это область, в которой отслеживание взгляда используется чаще всего. Большое количество исследований было посвящено характеристикам беглого чтения на основе паттернов движения глаз читателей для выявления различных стадий обработки словоформ и доступа к значению слов (Rayner, 1998; Rayner et al., 1996; см. также Clifton et al., 2016 для детального обзора). Согласно Пикерингу и соавт. (Pickering, 2004), использование отслеживания глаз основано на двух основных принципах, как и любая другая мера времени реакции. Во-первых, количество и продолжительность индивидуальных фиксаций на целевом слове отражают степень когнитивных усилий, необходимых для его обработки (Staub, Rayner, 2007). Таким образом, можно предположить, что стимульное слово, которое получает меньшее количество и более короткие фиксации, легче обрабатывается. Второй принцип заключается в том, стимул, на который направлен взор участника, обрабатывается в этот момент — гипотеза «eye-mind» (Ярбус, 1965, Just, Carpenter, 1980). Это, однако, является одним из ограничений методики айтрекинг: направление взора лишь говорит нам о том, куда смотрит участник, однако происходящие процессы обработки зрительного стимула, планирование будущего смещения взора, механизмы контроля, поддержания и ориентирования внимания остаются практически недоступны при анализе глазодвигательной активности.

Так, в ранних исследованиях Альфреда Лукьяновича Ярбуса (1965) участники рассматривали зрительные стимулы, в то время как их область зрения искусственно ограничивалась. Ярбус разработал особую систему присосок для глазного яблока, которые огра-

ничивали фовеальную область зрения (также известной как центральная ямка глазного яблока, отвечающая за наиболее четкое распознавание деталей стимула). Участники могли рассмотреть стимул, но не объединить отдельные “кадры” в общую картину и опознать стимул. Это происходит в связи с тем, что рецепторной информации о положении глазного яблока не хватает для связывания отдельных “кадров” и требуется задействовать информацию из парафовеального и периферийного регионов сетчатки для построения целостной картины стимула. Таким образом, хотя айтрекинг является очень эффективной методикой, стоит учитывать и его слабые стороны и по возможности комбинировать эту методику с другими методами. Примеры применения айтрекинга и комбинирования айтрекинга с ERP рассмотрим ниже.

Прежде всего, айтрекинг привлекателен для исследований в области чтения благодаря своей высокой временной и пространственной точности. Отслеживание взгляда позволяет получить доступ к когнитивным процессам, разворачивающимся “онлайн”, в том смысле, что интересующий процесс можно изучать в миллисекундном разрешении, например, в пределах одной фиксации на целевом слове (обзоры см. Henderson et al., 2013; Rayner et al., 2013). Наши глаза перемещаются по странице примерно 3–4 раза в секунду, когда мы читаем, при этом средняя продолжительность фиксации составляет около 200–250 мс, а средняя амплитуда саккад составляет восемь символов для взрослого опытного читателя. Последнее свойство примерно соответствует двум градусам зрительного угла для обычного текста на типичном расстоянии чтения. Важно отметить, что читатели не фиксируют каждое прочитанное слово: например, служебные и короткие слова пропускаются примерно в 70% случаев, тогда как содержательные и более длинные слова почти всегда фиксируются (Rayner, 1998). Таким образом, айтрекинг благодаря своей высокой временной разрешающей способности позволяет с высокой точностью изучать низклатентные процессы.

Двумя основными методами изучения движений глаз при чтении являются (1) парадигма движущегося окна и (2) парадигма границ. Эти методы позволяют управлять свойствами текста в зависимости от того, куда в данный момент смотрит читатель, предостав-

ляя важные сведения о видах информации, извлекаемой в момент фиксации, — как из самого зафиксированного слова, так и из слов в парафовеальной области (Kennedy, 2000; Старр, Инхофф, 2004). Как правило, существующие исследования показывают, что читатели в основном усваивают информацию из фиксируемого в данный момент слова, а лексическая обработка фиксированного слова контролирует параметры отдельных глазодвигательных событий. Также, информация о словах в зоне перцептивного поля (4–5 символов от фиксации влево и 15–18 символов вправо) также влияет на текущие параметры взгляда, что указывает на прогностическую обработку в процессе чтения.

Различные исследования визуального распознавания слов и понимания предложений задокументировали несколько факторов, влияющих на процесс чтения. Например, продолжительность первой фиксации на слове отражает его длину и частотность в корпусе (Rayner, Duffy, 1986; Juhasz et al., 2008), а также его семантику (например, предсказуемость слова из-за контекстных ограничений, см. Rayner et al., 2011), синтаксис (например, синтаксическую сложность и двусмысленность, см. Clifton, et al., 2011) и особенности дискурса (например, разрешение анафоры, см. Ehrlich, Rayner, 1983). Высокочастотные слова фиксируются на более короткое время или даже пропускаются, что указывает на парафовеальный доступ и/или прогностическое кодирование. Примечательно, что эта разница исчезает, если менее частотное слово повторяется три или более раз (см. следующий раздел об исследованиях двуязычия с использованием отслеживания взгляда). Существующие исследования показывают, что фиксации, но не саккады, чувствительны к этим и другим лингвистическим факторам, таким как частотность и знание слов, возраст усвоения, многозначность, морфологическая сложность, контекстуальные ограничения и правдоподобие (Staub, Rayner, 2007). В результате анализ фиксации чаще используется в исследованиях чтения.

Существуют данные о том, что на параметры последующей саккады влияет длина слова, фиксируемого в данный момент. При этом читатели демонстрируют более высокую вероятность создания прогрессивной саккады и пропуска более коротких, чем длинных слов (Brysbaert et al., 2005; Rayner et al., 2011). Большинство саккад развиваются в направ-

лении чтения (например, вправо в английском языке, влево в иврите). В то же время нередко обратные или регрессивные саккады, составляющие около 20–25% всех саккад у детей при чтении и 10–15% у взрослых. Важность регрессивных движений глаз заключается в том, что они часто отражают повторный анализ ранее встреченного материала, включая общие трудности чтения, синтаксическую и семантическую двусмысленность или проблемы с интеграцией текста (Rayner, 1986; McConkie et al., 1991; Blythe et al., 2006; Fan et al., 2009). Кроме того, движения глаз также отражают общий навык чтения у читателя, изменения в котором можно отслеживать на протяжении всего процесса обучения чтению (например, Huestegge et al., 2009). Изменения паттернов движения глаз в этом случае отражают развитие беглости чтения, начиная с паттернов чтения, характеризующихся значительным количеством более длительных фиксаций и коротких саккад, а также высокой долей регрессивных движений глаз на ранних этапах обучения чтению, в сторону более коротких и меньших фиксаций и более длинных саккад, отражающих увеличение беглости чтения. Подобно маленьким детям, плохо читающие и читающие с дислексией в любом возрасте демонстрируют более длительную фиксацию, более короткие саккады и большую регрессию по сравнению с контрольной выборкой (Ashby et al., 2005; Chace et al., 2005). Так, айтрекинг является полезным инструментом для оценки беглости чтения как во время развития, так и у читателей с дефицитом чтения.

#### *Отслеживание взгляда в понимании разговорной речи*

Отслеживание взгляда оказалось полезным для изучения понимания и воспроизведения языка при использовании парадигмы “визуальный мир” (обзор см. в Huettig et al., 2011). В типичном эксперименте с применением парадигмы “визуальный мир” участник видит изображение или набор изображений, о которых говорит диктор. В процессе прослушивания текста записываются глазодвигательные данные (Cooper, 1974; Altmann, Kamide, 1999). Протокол данной парадигмы включает в себя конкретную задачу, связанную с изображением: например, найти и нажать на конкретный объект, представленный на экране компьютера (Tanenhaus et al., 1995; Eberhard et al., 1995; Allopenna et al., 1998). Ре-

зультаты первых исследований с использованием парадигмы “визуальный мир” показали, что движения глаз тесно связаны по времени с процессом понимания предложений, поскольку слушатели склонны фиксировать называемых референтов во время доступа к соответствующему слову, даже в отсутствие конкретной задачи, связанной с изображением. Эти и подобные результаты отражают влияние визуальной нелингвистической информации на понимание предложений в процессе интерактивной обработки, конечной целью которой является облегчение понимания (например, Tanenhaus, Trueswell, 2006).

Начиная с основополагающих работ (Cooper, 1974, Eberhard et al., 1995 и Tanenhaus et al., 1996), парадигма “визуальный мир” широко использовалась в психолингвистике для решения различных вопросов, связанных с тем, как лингвистическая и визуальная обработка взаимодействуют во время понимания и порождения предложений. Глазодвигательное поведение предоставляет подробные доказательства вклада как визуального контекста, так и лингвистических/общих знаний в понимание языка. Во многих исследованиях использовались задачи на разрешение двусмысленности, чтобы осветить этапы и особенности процесса понимания предложений. Например, Пиа Кнёферле (Knoeferle et al., 2005) показывала участникам изображения событий за 1000 мс до и во время понимания услышанного предложения. Результаты показали, что изображения способствовали разрешению локальной структурной неоднозначности в немецких предложениях субъект-глагол-объект (SVO) по сравнению с предложениями объект-глагол-субъект (OVS). В другом исследовании (Knoeferle, Crocker, 2005) измерялась постепенная интеграция событий-изображений в процессе понимания предложений. Результаты указывают на аналогичные эффекты возрастающей конгруэнтности: участники продемонстрировали более длительную фиксацию на референте в целевом предложении, когда в изображении-прайме использовался другой референт.

В других исследованиях рассматривалась фонологическая и орфографическая обработка во время понимания устной речи. Участникам демонстрировались изображения фонологически/орфографически сходных объектов или слова вместо изображений, или в комбинации (Huettig, McQueen, 2007; Weber et al., 2007). Например, Вебер и соавт.

(Weber et al., 2007) исследовали распознавание устной речи на испанском языке: носителей испанского языка просили нажимать на картинку объектов, когда они слушали их название. Когда участникам было предложено нажать на изображение двери (“пуэрта”), они реагировали медленнее после изображения-прайма свиньи (“пуэрко”) из-за фонологического сходства между названиями цели и прайма. Аналогичное влияние наблюдалось, когда участникам предъявлялись напечатанные названия объектов или комбинации изображений с их названиями, напечатанными под ними. Это и аналогичные исследования демонстрируют, что паттерны взгляда участников модулируются в ответ на визуальные стимулы в парадигме “визуальный мир”, что может быть хорошим показателем не только обработки языка при чтении, но и при понимании устной речи.

#### *Отслеживание взгляда при порождении речи*

Хотя исследования понимания предложений доминируют в парадигме “визуальный мир”, последняя также использовалась для изучения порождения предложений. В версии протокола “визуальный мир” на порождение предложений участников просят описывать изображения, представленные на экране компьютера, в то время как движения глаз отслеживаются и записываются. Как и в случае с исследованиями понимания предложений, типичный вывод заключается в том, что движения глаз говорящего тесно связаны с процессом генерации предложения. Фиксация референтов, которых говорящий собирается назвать, немного предшествует произнесению соответствующего слова (Meyer, et al., 1998; Griffin, 2001; Griffin, Bock, 2000; Bock et al., 2003; Griffin, Weinstein-Tull, 2003). Эти результаты указывают на движение от концептуализации к извлечению леммы, и к открытой артикуляции в процессе построения предложений.

Например, в серии экспериментов (Meyer et al., 1998) исследовалось наличие связи между произносимой речью и движениями глаз. В частности, исследователи проанализировали порядок, в котором назывались представленные пары объектов, для определения как свойства объекта (такие как трудность распознавания) отражаются на временных параметрах движений глаз. Результаты показали, что участники сначала фиксируются

на объектах, которые они назвали первыми. Это было связано с расположением объектов (объекты были разделены промежутком в 10–12 градусов), что заставляло участников фиксироваться на объектах, чтобы узнавать их. Движения глаз, судя по результатам экспериментов, предшествуют речи: участники смотрели на левый объект около 500 мс, затем переводили взгляд на правый объект, и только после этого называли левый объект. Сложность изображения, а также частотность названия объекта также выступали независимыми переменными в том же исследовании. Удалив 50% контуров (усложнение изображения), исследователи значительно замедлили реакцию участников. Глазодвигательные данные показали, что говорящим приходилось прилагать больше усилий для зрительно-понятийной обработки объектов, о чем свидетельствовало среднее увеличение длительности фиксации на 15 мс. Что касается частотных эффектов, для объектов с высокочастотными именами были зарегистрированы более короткие задержки при наименовании и, что более важно, значительно более короткие (на примерно 35 мс) фиксации.

Еще одна важная методика, используемая в исследованиях порождения речи с отслеживанием взгляда — это оценка задержки между фиксацией взгляда на объекте и его наименования (eye-voice span analysis (EVS)). Эта методика восходит к ранним работам Buswell (1920) и Fairbanks (1937) и до сих пор является актуальной при изучении процессов порождения речи. Например, при чтении вслух движения глаз предшествуют артикуляции. В исследовании Лилы Глейтман и соавт. (Gleitman et al., 2007) участники описывали статичные изображения переходных событий между одушевленными референтами после того, как их внимание манипулировалось с помощью имплицитных маркеров. Маркер (черный квадрат, предъявляемый на 60–80 мс) появлялся на экране перед картинками на месте одного из предъявляемых впоследствии референтов. Общий вывод этой работы заключается в том, что имплицитное манипулирование вниманием оказывает прямое влияние на порядок слов, который выбирает говорящий. Глазодвигательные данные были собраны, а затем проанализированы с помощью анализа высказываний и направления взора, анализа фиксации и анализа EVS. Анализ первых фиксаций показал, что манипулирование вниманием с помощью имплицитных маркеров

цитных маркеров влияет на ранние движения глаз. Так, говорящие чаще сначала смотрели на маркированного референта. Анализ высказываний и направления взгляда оценивал действительно ли манипуляция вниманием повлияла на порядок слов. Исследователи сравнили выбор порядка слов в предложениях, где маркер привел к смещению взгляда, с теми, где этого не произошло. Анализ показал, что первоначальное маркирование внимания на одном из референтов влияет на порядок упоминания данного референта в предложении. Анализ EVS показал, что в соответствии с предыдущими исследованиями (например, Griffin, Vock, 2000) люди склонны фиксировать объект или, в данном случае, референта, которого они собираются назвать. В частности, анализ динамики положения глаз по времени показал, что фиксация на референте в течение первых 200 мс после появления изображения надежно предсказывала склонность говорящего назвать данного референта первым. Вместе эти и подобные исследования показывают, как глазодвигательные данные могут стать полезным источником информации о процессах порождения речи.

#### *Айтрекинг в изучении языков и исследованиях двуязычия*

Метод отслеживания глаз также использовался в исследованиях научения новой лексике как в родном (L1), так и во втором (L2) языках (свежий обзор Conklin, Pellicer-Sánchez, 2016). Изучение новых слов – это процесс, происходящий на протяжении всей жизни человека, не только в период развития, но и во взрослом возрасте. Типичным примером процесса является изучение новых слов и структур иностранного языка. Однако, изучение слов родного языка также никогда не прекращается, поскольку значительная часть новой лексики приобретается во взрослом возрасте посредством чтения и случайным образом (Bolger et al., 2008; Reichle, Perfetti, 2003). Существующие исследования, анализирующие движения глаз читателя как следствие повторного знакомства с новыми письменными словоформами через контекст предложения, показывают, как новые слова интегрируются в орфографический словарь L1 (Chaffin et al., 2001; Joseph et al., 2014; Li et al., 2019; Lowell, Morris, 2014; Godfroid et al., 2013; Wochna, Juhasz, 2013; Godfroid et al., 2018).

Например, Лоуэлл и Моррис (2014) наблюдали за движениями глаз взрослых, когда они читали предложения, содержащие новые слова. Во-первых, воздействие новых слов ускорило соответствующее время чтения, при этом кодирование более длинных слов занимало больше времени, чем коротких. Во-вторых, читатели дольше смотрели на новые слова, а также совершали больше регрессивных саккад к ним, указывая на то, что читатели использовали контекстную информацию из текста, чтобы угадать возможные значения новых слов (Chaffin et al., 2001). Существующие данные также показывают, что изучение орфографии L1 происходит с впечатляющей скоростью, и требуется всего несколько повторений, чтобы закрепить значение нового слова в существующем лексиконе. Например, китайские участники исследования Ли и соавт. (Li et al., 2019) показали значительное снижение длительности фиксации и частоту регрессивных саккад к новым псевдоперсонажам всего лишь после пяти повторений, при этом движения глаз отражали процесс научения, начиная уже со второго повторения.

Наконец, отслеживание взгляда применялось для изучения параллельной языковой активации у говорящих на двух языках как в визуальной (например, Altarriba et al., 1996; Libben, Titone, 2009), так и в разговорной модальностях (например, Chambers, Cooke, 2009; Ju, Люс, 2004; Marian et al., 2003). Исследователи обнаружили, что на эффективность двуязычия влияет наличие межъязыковых конкурентов (стимулы на неактивном языке, которые имеют те же орфографические или фонологические свойства, что и предъявленные стимулы в данный момент), что отражается на параметрах движения глаз (регрессия или фиксация на нерелевантных конкурентах, саккады, общее время чтения), демонстрируя тем самым параллельную активацию обоих языков в билингвальном сознании.

Кроме того, растет интерес к психолингвистическим исследованиям нейронных механизмов, лежащих в основе научения орфографической обработке и беглому чтению на втором языке. Доля населения, говорящего на двух языках, продолжает расти, поскольку все больше и больше людей учатся говорить и читать на двух или даже большем количестве языков. Это часто подразумевает изучение нового алфавита, грамматики и лексики

Классические глазодвигательные метрики, такие как фиксации и саккады, дают представление об этом процессе и помогают понять когнитивные механизмы, лежащие в основе овладения L2. В частности, взаимодействие между языковыми кодами L1 и L2. В нескольких исследованиях анализировались последовательности движений глаз как индикаторы приобретения навыка чтения на L2, показывающие прогрессивное уменьшение количества и продолжительности фиксаций, а также саккадических движений и регрессий в зависимости от навыков чтения на L2 (Balling, 2013; Cop et al., 2015; Elgort et al., 2018; Godfroid et al., 2018; Godfroid et al., 2013; Koval, 2019; Marian, Spivey, 2003; Marian et al., 2003; Mohamed, 2018; Pellicer-Sanchez, 2016). Подобно описанным выше исследованиям L1, эти изменения происходят очень быстро, что позволяет предположить, что скорость, с которой новые слова включаются в существующий лексикон, одинакова для L1 и L2. Например, недавнее исследование Элгорта и соавт. (Elgort et al., 2018) сообщило об изменениях в характере движений глаз в группе носителей нидерландского языка, после неоднократного воздействия новых слов в L2 (английском языке), встроенных в предложения. После очень непродолжительного воздействия (восемь повторений) скорость обработки низкочастотных английских слов стало совпадать с обработкой высокочастотных слов L2 (используемых в качестве контрольных стимулов) по длительности фиксации, продолжительности взгляда и количеству регрессивных саккад.

### СОВМЕСТНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ И ПОТЕНЦИАЛОВ СВЯЗАННЫХ С СОБЫТИЕМ

Несмотря на многочисленные преимущества методики айтрекинг, сами по себе движения глаз не дают прямого представления о лежащих в основе процессов нейронных механизмах. Во многих исследованиях используется электроэнцефалография (ЭЭГ) для изучения нейрокогнитивных механизмов языка. ЭЭГ оказалась особенно подходящей для изучения процессов лингвистической обработки, обеспечивая чрезвычайно точную регистрацию порядка и хронометрии мозговых процессов, связанных с использованием языка. Кроме того, этот метод относительно удобен и недорог по сравнению с другими ме-

тодами нейровизуализации. Существующая литература по ЭЭГ предоставляет достаточно данных, документирующих электрофизиологические потенциалы, или ERP, отражающие различные лингвистические процессы (например, Bentin et al., 1999; Coulson, 2007; Kutas et al., 2006), начиная с быстрой активации, равной 50 мс после предъявления слова (MacGrego et al., 2012; Shtyrov, Lenzen, 2017), к компонентам, отражающим лексико-семантический доступ, таким как N400, и, наконец, к процессам структурной интеграции и повторного анализа, отраженным в P600 (см. Kutas, Federmeier, 2011 и Friederici, Weisenborn, 2007 для обзоров соответствующих компонентов). Таким образом, сочетание отслеживания глаз с анализом потенциалов, связанных с событиями, может предоставить уникальный инструмент, который позволяет совместно регистрировать движения глаз и электрофизиологическую активность, а также предлагает единую и чрезвычайно точную технику, связанную с высоким пространственным и временным разрешением (Sereno et al., 1998; Sereno, Rayner, 2003).

Параллельная регистрация движений глаз и электроэнцефалографической активности позволяет синхронизировать анализ глазодвигательного поведения, отражающего восприятие зрительной информации, с анализом реакций мозга, связанных с анализом этой информации, и все это с одинаково высоким временным разрешением. Полученная в результате идентификация так называемых потенциалов мозга, связанных с фиксацией (eye-fixation related potentials (EFRPs)) компонентов ЭЭГ, привязанных во времени к глазодвигательному событию (например, фиксация или начало саккады) — предоставляет информацию о взаимодействии между получением информации (движениями глаз) и информацией о ее непосредственной обработке (ERP). Однако, в отличие от ERP, EFRP позволяют связать потенциалы ERP с конкретным когнитивным процессом, индексированным по глазодвигательным данным (Hutzler et al., 2007).

Первоначально парадигма, используемая в психолингвистике для получения показателей параллельной регистрации, представляла собой словное предъявление, поскольку это стандартная процедура, выполняемая в исследованиях ERP, посвященных чтению (см. Kutas et al., 2006; Kutas, Federmeier, 2011). Во многих ранних исследованиях с использо-

ванием подхода EFRP слова предъявлялись в центре экрана, а сбор ERP был привязан по времени к целевым фиксациям (например, к определенному слову). Этот подход предоставил ранние доказательства связи между глазодвигательными и ERP данными, особенно в отношении эффектов парафовео-нафовеа, то есть показал влияние лексической или семантической информации от парафовеально представленных слов на метрики, полученные при чтении фиксированного слова (Vaccino, Manunta, 2005; Simola et al., 2009; Lopes-Perez et al., 2016).

Использование вышеописанной парадигмы позволило частично решить одну из основных проблем совместной регистрации движений глаз и ERP; а именно, выявление и удаление глазодвигательных артефактов (Picton, 2000; Berg, Scherg, 1991). Однако при словном предъявлении отсутствует параллельная обработка парафовеальной информации, которая осуществляется при естественном чтении, что потенциально препятствует доступу к важной информации о последовательной глазодвигательной активности, осуществляемой в контексте естественного чтения (когда читатель делает регрессивные движения к ранее представленным словам, извлекает информацию из еще не зафиксированных слов, представленных в парафовеальном поле зрения, или делает более короткие или длинные саккады при пропуске слов в предложении). Для решения этой проблемы недавно были разработаны различные алгоритмы, направленные на коррекцию глазодвигательных артефактов в сигнале ЭЭГ, вызванных как морганием, так и саккадическими движениями (Ille et al., 2002; Croft, Barry, 2000; Delorme et al., 2007). Таким образом, обеспечивая эффективную совместную регистрацию и извлечение интерпретируемых эффектов EFRP в более естественной задаче чтения (Henderson et al., 2013; Dimigen et al., 2011; Dimigen et al., 2012; Takeda et al., 2001; Kretzschmar et al., 2009; Kretzschmar et al., 2015; Li et al., 2015). Подобные подходы недавно применялись в других областях когнитивных наук при изучении внимания (Fischer et al., 2013), памяти (Nikolaev et al., 2013, 2011) или эмоций (Simola et al., 2015, 2011).

В лингвистических исследованиях участники обычно читают целые предложения или абзацы текста. Например, некоторые недавние исследования с использованием парал-

лельной регистрации предоставляют важные детали о времени изменения сигнала, связанного с когнитивными процессами чтения (Hutzler et al., 2013; Dimigen et al., 2011). Одно из таких исследований показало, что, например, эффекты предсказуемости слов при естественном чтении влияют на семантически связанный компонент N400. Так, при наличии в парафовеальной области семантически не связанных слов наблюдалась более высокая амплитуда N400 (Kretzschmar et al., 2009). Кроме того, в более ранних компонентах ERP, таких как N100, недавно были зарегистрированы эффекты влияния парафовеального предъявления (parafoveal-on-fovea), что, вероятно, отражает облегчение обработки словесных признаков нижнего уровня (Dimigen et al., 2012; Li et al., 2015).

Помимо использования EFRP, новый подход к совместной регистрации электрофизиологической и глазодвигательной активности мозга заключается в том, чтобы синхронизировать нейронные осцилляции, а не ERP, с движениями глаз, таким образом получая связанную с фиксацией осцилляционную меру. Осцилляционная динамика мозга, связанная с изменениями ритмической частоты возбудимости коры в различных временных и пространственных масштабах, считается информативной для моделей связи между различными областями мозга во время широкого спектра когнитивных процессов (Siegel et al., 2012; Singer, 2011; von Stein et al., 2000; Bressler, Richter, 2015). Осцилляции в бета- и гамма-диапазонах частот особенно важны для нашего понимания языковых процессов (Lewis et al., 2015; Bastiaansen, Hagoort, 2006). Некоторые недавние исследования, в которых использовалась совместная регистрация движений глаз и потенциалов головного мозга, дают важные сведения о семантической и синтаксической обработке онлайн (Metzner et al., 2015; Vignali et al., 2016; Kornrumpf et al., 2017). Например, Виньяли с коллегами (2016) определили осцилляционную динамику мозга, связанную с пониманием предложений в режиме онлайн, с десинхронизацией нижнего бета-диапазона (13–18 Гц) во время обнаружения семантических ошибок и увеличением гаммы (31–55 Гц) и тета (4–7 Гц) при разборе синтаксически правильных предложений, но не тогда, когда порядок слов был рандомизирован и затем вызвал синтаксическое нарушение.

В целом, совместная регистрация движений глаз и потенциалов головного мозга (обратите внимание, что та же логика в значительной степени относится к магнитоэнцефалографии, МЭГ), особенно в условиях свободного просмотра, дает новую фундаментальную информацию о нейрофизиологических основах обработки естественного чтения, выходящую за рамки традиционной словесной обработки и пословных исследований ERP. Несмотря на то, что ранее параллельная регистрация вызывала трудности из-за сложности в комбинировании айтрекеров и усилителей, сегодня сочетание этих методов открыло многообещающее направление исследований в области когнитивных и нейронаук, предоставляя чрезвычайно ценную информацию о поведенческих и нейронных коррелятах различных когнитивных процессов, с высокой экологической достоверностью и очень низкими затратами на ее реализацию.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей статье представлен краткий обзор методики айтрекинг, описаны ее сильные и слабые стороны, приведены примеры психолингвистических и нейролингвистических исследований, а также приведены примеры исследований с применением айтрекинга и ERP с целью показать, что параллельная регистрация позволяет избежать ограничений айтрекинга как методики и получать более детальные и всеобъемлющие данные.

На данный момент в русскоязычной литературе нами было найдено 262 статьи по запросу “айтрекинг и ЭЭГ” в google scholar. Подробное изучение результатов показало, что научных статей, в которых описывается применение параллельной регистрации глазодвигательной активности и ЭЭГ предельно мало: существуют работы исследователей из МГУ (например, Анисимов и соавт., 2019а, 2019б; Серов и соавт. (2019)) в которых описывается применение ЭЭГ и айтрекинга в нейромаркетинге. В остальном поиск показал практически полное отсутствие таких работ в России в том числе и в психолингвистике. Нашим обзором мы хотели привлечь внимание российского научного сообщества к методу айтрекинга отдельно, и к методу параллельной регистрации ERP и глазодвигательной активности. Мы надеемся, что наш

обзор будет полезен как молодым ученым и специалистам, так и более опытным коллегам.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование было проведено с использованием Уникальной научной установки НИУ ВШЭ “Автоматизированная система неинвазивной стимуляции мозга с возможностью синхронной регистрации биотоков мозга и отслеживания глазодвижения при финансовой поддержке Российской Федерацией, грант № 075-15-2021-673.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Анисимов В.Н., Ковалева А.В., Бойко Л.А., Шеденко К.Ю., Галкина Н.В., Латанов А.В.* ЭЭГ, вегетативные и глазодвигательные показатели интереса потребителя на примере экскурсионных туров. Вестник психофизиологии. 2019а. 1: 45–54.
- Анисимов В.Н., Зинченко Е.М., Бойко Л.А., Кушир А.Б., Латанов А.В., Галкина Н.В.* Методы оценки коммерческих текстов: нейромаркетинговый подход. Практический маркетинг. 2019б. 3(265): 3–14.
- Серов И.Е., Ковалева А.В., Казьмина В.Г., Галкина Н.В.* Прогнозирование вероятности запоминания логотипов неизвестных брендов по объективным электрофизиологическим показателям. Практический маркетинг. 2019. 5(267): 3–10.
- Ярбус А.Л.* Роль движений глаз в процессе зрения. М.: “Наука”. 1965.
- Allopenna P.D., Magnuson J.S., Tanenhaus M.K.* Tracking the time course of spoken word recognition using eye movements: Evidence for continuous mapping models. Journal of memory and language. (1998). 38(4): 419–439.
- Altarriba J., Kroll J.F., Sholl A., Rayner K.* The influence of lexical and conceptual constraints on reading mixed-language sentences: Evidence from eye fixations and naming times. Memory & cognition. 1996. 24(4): 477–492.
- Altmann G.T., Kamide Y.* Incremental interpretation at verbs: Restricting the domain of subsequent reference. Cognition. 1999. 73(3) and average readers: Differential effects of frequency and predictability. The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A. 2005. 58(6): 247–264.
- Baccino T., Manunta Y.* Eye-fixation-related potentials: Insight into parafoveal processing. Journal of Psychophysiology. 2005. 19(3): 204–215.
- Balling L.W.* Does Good Writing Mean Good Reading?: An Eye-Tracking Investigation of the Effect of Writing Advice on Reading. Fachsprache: International Journal of Specialized Communication. 2013. 35(1–2): 2–23.
- Bastiaansen M., Hagoort P.* Oscillatory neuronal dynamics during language comprehension. Progress in brain research. 2006. 159: 179–196.



- Bentin S., Mouchetant-Rostaing Y., Giard M.H., Echallier J.F., Pernier J.* ERP manifestations of processing printed words at different psycholinguistic levels: time course and scalp distribution. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1999. 11(3): 235–260.
- Berg P., Scherg M.* Dipole modelling of eye activity and its application to the removal of eye artefacts from the EEG and MEG. *Clinical Physics and Physiological Measurement*. 1991. 12A (49).
- Blythe H.I., Liversedge S.P., Joseph H.S., White S.J., Findlay J.M., Rayner K.* The binocular coordination of eye movements during reading in children and adults. *Vision Research*. 2006. 46(22): 3898–3908.
- Bock K., Irwin D.E., Davidson D.J., Levelt W.J.* Mind-ing the clock. *Journal of Memory and Language*. 2003. 48(4): 653–685.
- Bolger D.J., Balass M., Landen E., Perfetti C.A.* Context variation and definitions in learning the meanings of words: An instance-based learning approach. *Discourse processes*. 2008. 45(2): 122–159.
- Bressler S.L., Richter C.G.* Interareal oscillatory synchronization in top-down neocortical processing. *Current opinion in neurobiology*. 2015. 31: 62–66.
- Brybaert M., Drieghe D., Vitu F.* Cognitive processes in eye guidance. 2005.
- Buswell G.T.* An experimental study of the eye-voice span in reading (No. 17). University of Chicago. 1920.
- Chace K.H., Rayner K., Well A.D.* Eye movements and phonological parafoveal preview: effects of reading skill. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie expérimentale*. 2005. 59(3): 209.
- Chaffin R., Morris R.K., Seely R.E.* Learning new word meanings from context: A study of eye movements. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*. 2001. 27(1): 225.
- Chambers C.G., Cooke H.* Lexical competition during second-language listening: Sentence context, but not proficiency, constrains interference from the native lexicon. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*. 2009. 35(4): 1029.
- Clifton Jr. C., Ferreira F., Henderson J.M., Inhoff A.W., Liversedge S.P., Reichle E.D., Schotter E.R.* Eye movements in reading and information processing: Keith Rayner's 40 year legacy. *Journal of Memory and Language*. 2016. 86: 1–19.
- Clifton Jr. C., Staub A., Clifton C.* Syntactic influences on eye movements during reading. *Eye*. (2011). 3(2).
- Cop U., Keuleers E., Drieghe D., Duyck W.* Frequency effects in monolingual and bilingual natural reading. *Psychonomic bulletin & review*. 2015. 22(5): 1216–1234.
- Cooper R.M.* The control of eye fixation by the meaning of spoken language: A new methodology for the real-time investigation of speech perception, memory, and language processing. *Cognitive Psychology*. 1974.
- Conklin K., Pellicer-Sánchez A.* Using eye-tracking in applied linguistics and second language research. *Second Language Research*. 2016. 32(3): 453–467.
- Conklin K., Pellicer-Sánchez A., Carrol G.* Eye-tracking: A guide for applied linguistics research. Cambridge University Press. 2018.
- Coulson S.* Electrifying results: ERP data and cognitive linguistics. *Methods in cognitive linguistics*. 2007. 18.
- Croft R.J., Barry R.J.* Removal of ocular artifact from the EEG: a review. *Neurophysiology Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2000. 30(1): 5–19.
- Delorme A., Sejnowski T., Makeig S.* Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *Neuroimage*. 2007. 34(4): 1443–1449.
- Dimigen O., Kliegl R., Sommer W.* Trans-saccadic parafoveal preview benefits in fluent reading: A study with fixation-related brain potentials. *NeuroImage*. 2012. 62: 381–393.
- Dimigen O., Sommer W., Hohnfeld A., Jacobs A.M., Kliegl R.* Coregistration of eye movements and EEG in natural reading: Analyses and review. *Journal of Experimental Psychology—General*. 2011. 140: 552–572.
- Duchowski A.T.* Diversity and types of eye tracking applications. In *Eye Tracking Methodology*. 2017. 247–248.
- Eberhard K.M., Spivey-Knowlton M.J., Sedivy J.C., Tanenhaus M.K.* Eye movements as a window into real-time spoken language comprehension in natural contexts. *Journal of psycholinguistic research*. 1995. 24(6): 409–436.
- Ehrlich K., Rayner K.* Pronoun assignment and semantic integration during reading: Eye movements and immediacy of processing. *Journal of verbal learning and verbal behavior*. 1983. 22(1): 75–87.
- Elgort I., Brybaert M., Stevens M., Van Assche E.* Contextual word learning during reading in a second language: An eye-movement study. *Studies in Second Language Acquisition*. 2018. 40(2): 341–366.
- Fairbanks G.* The relation between eye-movements and voice in the oral reading of good and poor silent readers. *Psychological Monographs*. 1937. 48(3): 78.
- Feng G., Miller K., Shu H., Zhang H.* Orthography and the development of reading processes: An eye-movement study of Chinese and English. *Child development*. 2009. 80(3): 720–735.
- Fischer T., Graupner S.T., Velichkovsky B.M., Pan-nasch S.* Attentional dynamics during free picture viewing: evidence from oculomotor behavior and electrocortical activity. *Frontiers in systems neuroscience*. 2013. 7: 17.
- Friederici A.D., Weissenborn J.* Mapping sentence form onto meaning: The syntax– semantic interface. *Brain research*. 2007. 1146: 50–58.
- Gleitman L.R., January D., Nappa R., Trueswell J.C.* On the give and take between event apprehension

- and utterance formulation. *Journal of memory and language*. 2007. 57(4): 544–569.
- Griffin Z.M. Gaze durations during speech reflect word selection and phonological encoding. *Cognition*. 2001. 82(1), B1–B14.
- Griffin Z.M., Bock K. What the eyes say about speaking. *Psychological science*. 2000. 11(4): 274–279.
- Griffin Z.M., Weinstein-Tull J. Conceptual structure modulates structural priming in the production of complex sentences. *Journal of Memory and Language*. 2003. 49(4): 537–555.
- Godfroid A., Boers F., Housen A. An eye for words: Gauging the role of attention in incidental L2 vocabulary acquisition by means of eye-tracking. *Studies in Second Language Acquisition*. 2013. 35(3): 483–517.
- Godfroid A., Ahn J., Choi I., Ballard L., Cui Y., Johnston S., Yoon H.J. Incidental vocabulary learning in a natural reading context: an eye-tracking study. *Bilingualism: Language and Cognition*. 2018. 21(3): 563–584.
- Henderson J.M., Luke S.G., Schmidt J., Richards J.E. Co-registration of eye movements and event-related potentials in connected-text paragraph reading. *Frontiers in systems neuroscience*. 2013. 7: 28.
- Himmelstoss N.A., Schuster S., Hutzler F., Moran R., Hawelka S. Co-registration of eye movements and neuroimaging for studying contextual predictions in natural reading. *Language, Cognition and Neuroscience*. 2019. 1–18.
- Holmqvist K., Nyström M., Andersson R., Dewhurst R., Jarodzka H., Van de Weijer J. Eye tracking: A comprehensive guide to methods and measures. OUP Oxford. 2011.
- Huestegge L., Radach R., Corbic D., Huestegge S.M. Oculomotor and linguistic determinants of reading development: A longitudinal study. *Vision research*. 2009. 49(24): 2948–2959.
- Huey E.B. The psychology and pedagogy of reading. The Macmillan Company. 1908.
- Huetting F., McQueen J.M. The tug of war between phonological, semantic and shape information in language-mediated visual search. *Journal of Memory and Language*. 2007. 57(4): 460–482.
- Huetting F., Rommers J., Meyer A.S. Using the visual world paradigm to study language processing: A review and critical evaluation. *Acta psychologica*. 2011. 137(2), 151–171.
- Hutzler F., Braun M., Vö M.L.H., Engl V., Hofmann M., Dambacher M., et al. Welcome to the real world: validating fixation-related brain potentials for ecologically valid settings. *Brain Res*. 2007. 1172: 124–129.
- Ille N., Berg P., Scherg M. Artifact correction of the ongoing EEG using spatial filters based on artifact and brain signal topographies. *Journal of clinical neurophysiology*. 2002. 82: 242–253.
- Javal E. Essai sur la physiologie de la lecture. *Annales d'oculistique*. 1879. 82: 242–253.
- Joseph H.S., Wonnacott E., Forbes P., Nation K. Becoming a written word: Eye movements reveal order of acquisition effects following incidental exposure to new words during silent reading. *Cognition*. 2014. 133(1): 238–248.
- Ju M., Luce P.A. Falling on sensitive ears: Constraints on bilingual lexical activation. *Psychological Science*. 2004. 15(5), 314–318.
- Juhasz B.J., White S.J., Liversedge S.P., Rayner K. Eye movements and the use of parafoveal word length information in reading. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 2008. Том 34(6): 1560.
- Just M.A., Carpenter P.A. A theory of reading: From eye fixations to comprehension. *Psychological review*. 1980. 87(4): 329.
- Kennedy A. Parafoveal processing in word recognition. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*. 2000. 53(2): 429–455.
- Knoeferle P., Crocker M.W., Scheepers C., Pickering M.J. The influence of the immediate visual context on incremental thematic role-assignment: Evidence from eye-movements in depicted events. *Cognition*. 2005. 95(1): 95–127.
- Knoeferle P., Crocker M.W. Incremental effects of mismatch during picture-sentence integration: Evidence from eye-tracking. In *Proceedings of the 26th annual conference of the cognitive science society*. 2005. pp. 1166–1171.
- Koval N.G. Testing the deficient processing account of the spacing effect in second language vocabulary learning: Evidence from eye tracking. *Applied Psycholinguistics*. 2019. 40(5): 1103–1139.
- Kornrumpf B., Dimigen O., Sommer W. Lateralization of posterior alpha EEG reflects the distribution of spatial attention during saccadic reading. *Psychophysiology*. 2017. 54(6): 809–823.
- Kretzschmar F., Bornkessel-Schlesewsky I., Schlewsky M. Parafoveal versus foveal N400s dissociate spreading activation from contextual fit. *NeuroReport*. 2009. 20: 1613–1618.
- Kretzschmar F., Schlewsky M., Staub A. Dissociating word frequency and predictability effects in reading: Evidence from coregistration of eye movements and EEG. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*. 2015. 41(6): 1648.
- Kutas M., Federmeier K.D. Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annual review of psychology*. 2011. 62: 621–647.
- Kutas M., Van Petten C.K., Kluender R. Psycholinguistics electrified II (1994–2005). In *Handbook of psycholinguistics*. Academic Press. 2006. pp. 659–724.
- Laeng B., Sirois S., Gredebäck G. Pupillometry: A window to the preconscious? *Perspectives on psychological science*. 2012. 7(1): 18–27.
- Lewis A.G., Wang L., Bastiaansen M. Fast oscillatory dynamics during language comprehension: Unification versus maintenance and prediction?. *Brain and language*. 148: 51–63.
- Li N., Niefind F., Wang S., Sommer W., Dimigen O. Parafoveal processing in reading Chinese sentences: Evidence from event-related brain potentials. *Psychophysiology*. 2015. 52(10): 1361–1374.

- Li L., Marinus E., Castles A., Yu L., Wang H.C.* Eye-tracking the effect of semantic decoding on orthographic learning in Chinese. 2019.
- Libben M.R., Titone D.A.* Bilingual lexical access in context: evidence from eye movements during reading. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*. 2009. 35(2): 381.
- López-Peréz P.J., Dampuré J., Hernández-Cabrera J.A., Barber H.A.* Semantic parafoveal-on-foveal effects and preview benefits in reading: Evidence from Fixation Related Potentials. *Brain and language*. 2016. 162: 29–34.
- Lowell R., Morris R.K.* Word length effects on novel words: Evidence from eye movements. *Attention, Perception, & Psychophysics*. 2014. 76(1): 179–189.
- MacGregor L.J., Pulvermüller F., Van Casteren M., Shtyrov Y.* Ultra-rapid access to words in the brain. *Nature Communications*. 2012. 3: 711.
- Marian V., Spivey M.* Competing activation in bilingual language processing: Within-and between-language competition. *Bilingualism: Language and Cognition*. 2003. 6(2): 97–115.
- Marian V., Spivey M., Hirsch J.* Shared and separate systems in bilingual language processing: Converging evidence from eyetracking and brain imaging. *Brain and language*. 2003. 86(1): 70–82.
- Mathôt S.* Pupillometry: Psychology, physiology, and function. *Journal of Cognition*. 2018. 1(1).
- McConkie G.W., Zola D., Grimes J., Kerr P.W., Bryant N.R., Wolff P.M.* Children's eye movements during reading. *Vision and visual dyslexia*. 1991. 13: 251–262.
- Meyer A.S., Sleiderink A.M., Levelt W.J.* (Viewing and naming objects: Eye movements during noun phrase production. *Cognition*. 1998. 66(2): B25–B33.
- Metzner P., von der Malsburg T., Vasishth S., Rösler F.* Brain responses to world knowledge violations: A comparison of stimulus-and fixation-triggered event-related potentials and neural oscillations. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2015. 27(5): 1017–1028.
- Miles W.R.* Ocular dominance in human adults. *The journal of general psychology*. 1930. 3(3): 412–430.
- Mohamed A.A.* Exposure frequency in L2 reading: An eye-movement perspective of incidental vocabulary learning. *Studies in Second Language Acquisition*. 2018. Том 40(2): 269–293.
- Nikolaev A.R., Jurica P., Nakatani C., Plomp G., van Leeuwen C.* Visual encoding and fixation target selection in free viewing: presaccadic brain potentials. *Front Syst Neurosci*. 2013. 7: 26.
- Nikolaev A.R., Meghanathan R.N., van Leeuwen C.* Combining EEG and eye movement recording in free viewing: Pitfalls and possibilities. *Brain and cognition*. 2016. 107: 55–83.
- Nikolaev A.R., Nakatani C., Plomp G., Jurica P., van Leeuwen C.* Eye fixation-related potentials in free viewing identify encoding failures in change detection. *Neuroimage*. 2011. 56: 1598–1607.
- Nyström M., Andersson R., Holmqvist K., Van De Weijer J.* The influence of calibration method and eye physiology on eyetracking data quality. *Behavior research methods*. 2013. 45(1): 272–288.
- Pickering M.J., Frisson S., McElree B., Traxler M.J.* Eye movements and semantic composition. The on-line study of sentence comprehension: Eyetracking, ERP, and beyond. 2004. 33–50.
- Picton T.W., van Roon P., Armilio M.L., Berg P., Ille N., Scherg M.* The correction of ocular artifacts: a topographic perspective. *Clinical Neurophysiology*. 2000. 111(1): 53–65.
- Pellicer-Sánchez A.* Incidental L2 vocabulary acquisition from and while reading: An eye-tracking study. *Studies in Second Language Acquisition*. 2016. 38(1): 97–130.
- Raney G.E., Campbell S.J., Bovee J.C.* Using eye movements to evaluate the cognitive processes involved in text comprehension. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2014. 83.
- Rayner K.* Eye movements and the perceptual span in beginning and skilled readers. *Journal of experimental child psychology*. 1986. 41(2): 211–236.
- Rayner K.* Eye movements in reading and information processing: 20 years of research. *Psychological bulletin*. 1998. 124(3): 372.
- Rayner K., Duffy S.A.* Lexical complexity and fixation times in reading: Effects of word frequency, verb complexity, and lexical ambiguity. *Memory & cognition*. 1986. 14(3): 191–201.
- Rayner K., Pollatsek A., Reisberg D.* Basic processes in reading. *The Oxford handbook of cognitive psychology*. Oxford University Press, New York. 2013. 442–461.
- Rayner K., Sereno S.C., Raney G.E.* Eye movement control in reading: a comparison of two types of models. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 1996. 22(5): 1188.
- Rayner K., Slattery T.J., Drieghe D., Liversedge S.P.* Eye movements and word skipping during reading: effects of word length and predictability. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 2011. 37(2): 514.
- Reichle E.D., Perfetti C.A.* Morphology in word identification: A word-experience model that accounts for morpheme frequency effects. *Scientific Studies of Reading*. 2003. 7(3), 219–237.
- Sereno S.C., Rayner K.* Measuring word recognition in reading: eye movements and event-related potentials. *Trends Cogn. Sci*. 2003. 7: 489–493.
- Sereno S.C., Rayner K., and Posner M.I.* Establishing a time-line of word recognition: evidence from eye movements and event-related potentials. *Neuroreport*. 1998. 9: 2195–2200.
- Shtyrov Y., Lenzen M.* First-pass neocortical processing of spoken language takes only 30 msec: Electrophysiological evidence. *Cognitive neuroscience*. 2017. 8(1): 24–38.
- Siegel M., Donner T.H., Engel A.K.* Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012. 13(2): 121.

- Simola J., Holmqvist K., Lindgren M.* Right visual field advantage in parafoveal processing: Evidence from eye-fixation-related potentials. *Brain and language*. 2009. 111(2): 101–113.
- Simola J., Le Fevre K., Torniainen J., Baccino T.* Affective processing in natural scene viewing: Valence and arousal interactions in eye-fixation-related potentials. *NeuroImage*. 2015. 106: 21–33.
- Simola J., Torniainen J., Moisala M., Kivikangas M., Krause C.M.* Eye movement related brain responses to emotional scenes during free viewing. *Frontiers in systems neuroscience*. 2013. 7, 41.
- Singer W.* Dynamic formation of functional networks by synchronization. *Neuron*. 2011. 69(2): 191–193.
- Starr M., Inhoff A.* Attention allocation to the right and left of a fixated word: Use of orthographic information from multiple words during reading. *European Journal of Cognitive Psychology*. 2004. 16(1–2): 203–225.
- Staub A., Rayner K.* Eye movements and on-line comprehension processes. *The Oxford handbook of psycholinguistics*. 2007. 327–342.
- Takeda Y., Sugai M., Yagi A.* Eye fixation related potentials in a proof reading task. *International Journal of Psychophysiology*. 2001. 40(3): 181–186.
- Tanenhaus M.K., Trueswell J.C.* Eye movements and spoken language comprehension. In *Handbook of psycholinguistics*. Academic Press. 2006. pp. 863–900.
- Tanenhaus M.K., Spivey-Knowlton M.J., Eberhard K.M., Sedivy J.C.* Integration of visual and linguistic information in spoken language comprehension. *Science*. 1995. 268(5217), 1632–1634.
- Tanenhaus M.K., Spivey-Knowlton M.J., Eberhard K.M., Sedivy J.C.* Using eye movements to study spoken language comprehension: Evidence for visually mediated incremental interpretation. 1996.
- Vignali L., Himmelstoss N.A., Hawelka S., Richlan F., Hutzler F.* Oscillatory brain dynamics during sentence reading: a fixation-related spectral perturbation analysis. *Frontiers in human neuroscience*. 2016. 10. 191.
- Von Stein A., Chiang C., König P.* Top-down processing mediated by interareal synchronization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000. 97(26): 14748–14753.
- Weber A., Melinger A., Lara Tapia L.* The mapping of phonetic information to lexical presentations in Spanish: evidence from eye movements. In *16th International Congress of Phonetic Sciences (ICPhS 2007)*. Pirrot. 2007. pp. 1941–1944.
- Wochna K.L., Juhasz B.J.* Context length and reading novel words: An eye-movement investigation. *British Journal of Psychology*. 2013. 104(3): 347–363.
- Yarbus A.L.* Role of eye movements in the visual processes. 1965.

## EYE TRACKING APPLICATION IN PSYCHOLINGUISTICS AND PARALLEL REGISTRATION WITH EEG

M. Pokhoday<sup>a, #</sup>, B. Bermudez-Margaretto<sup>d</sup>, Y. Shtyrov<sup>a, b</sup>, A. Myachykov<sup>a, c</sup>

<sup>a</sup>*Centre for Cognition and Decision Making, Institute for Cognitive Neuroscience, NRU HSE, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Center of Functionally Integrative Neuroscience (CFIN), Aarhus University, Aarhus, Denmark*

<sup>c</sup>*Northumbria University at Newcastle, Newcastle, United Kingdom*

<sup>d</sup>*University of Salamanca, Salamanca, Spain*

<sup>#</sup>*e-mail: mpokhoday@hse.ru*

Rapid technological advancements have led to significant progress in research methods for cognitive sciences. Today scientists can easily use various neurophysiological methods in order to study human behavior and its underlying brain mechanisms and cognitive processes. Among such methods is eye-tracking – a technique allowing recording and analysis of the online oculomotor behavior. Since the end of the 19th/beginning of the 20th century (Javal, 1879; Huey, 1908), recording and analysing eye movements became an important and effective tool in cognitive research. In this article, we first review the use of eye-tracking methodology for cognitive research, both as a stand-alone method and in combination with electroencephalography. We then discuss eye-tracking in terms of its use in language research, from studying sentence comprehension and sentence production, to second language learning and bilingualism. Finally, we will talk about co-registration of brain-ocular activity.

**Keywords:** eye tracking, EEG, ERP, cognitive sciences, multimodal methods, psycholinguistics, parallel registration

УДК 612.014.424

## ВОЗМОЖНОСТЬ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАВЫКОВ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ МОЗГА У ЧЕЛОВЕКА

© 2022 г. А. В. Попыванова<sup>1</sup>, М. А. Корякина<sup>1</sup>, Е. Д. Помелова<sup>1</sup>, Н. А. Илюкина<sup>1, 2</sup>, О. Е. Агранович<sup>3</sup>, А. Н. Шестакова<sup>1</sup>, Е. Д. Благовещенский<sup>1, \*</sup>

<sup>1</sup>Центр нейроэкономики и когнитивных исследований, Институт когнитивных нейронаук, Национальный исследовательский университет Высшая школа экономики, Москва, Россия

<sup>2</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

<sup>3</sup>НИИ детской ортопедии им. Т. Турнера, Санкт-Петербург, Россия

\*e-mail: eblagovechensky@hse.ru

Поступила в редакцию 15.03.2022 г.

После доработки 24.05.2022 г.

Принята к публикации 27.06.2022 г.

Существует множество исследований, демонстрирующих влияние неинвазивной стимуляции на различные функции мозга. Основными методами такой стимуляции являются транскраниальная электрическая (ТЭС) и транскраниальная магнитная (ТМС) стимуляция. В клинике уже реализуется ряд протоколов стимуляции, однако достоверность эффектов такого воздействия вызывает ряд вопросов. В данном обзоре мы рассмотрели влияние ТЭС и ТМС на выработку и коррекцию моторных навыков и когнитивных функций и как они связаны между собой. Особый акцент был сделан на эффектах, связанных с коррекцией моторных навыков, так как именно кортикоспинальную систему, связанную с движением (основная мишень стимуляции), можно оценивать максимально объективно при помощи различных методов нейровизуализации и нейростимуляции, что позволяет более точно оценить механизмы воздействия неинвазивной стимуляции мозга (НСМ). Кроме того, в исследованиях с использованием НСМ наблюдается взаимосвязь между когнитивными и моторными функциями, что говорит о необходимости изучать эти области комплексно в контексте рассмотрения повышения эффективности моторных навыков. Рассматриваются как отдельные эффекты ТЭС и ТМС, так и эффекты их совместного использования. На взгляд авторов, нет однозначного ответа на вопрос, можно ли достоверно корректировать при помощи неинвазивной стимуляции выработку двигательных и когнитивных навыков. Приведенные в настоящем обзоре данные позволяют предположить, что такая корректировка возможна. Данный аспект важен как для клинической медицины (пациенты с моторными нарушениями), так и для других направлений – спортивной медицины, образовательных технологий и т.д.

**Ключевые слова:** неинвазивная стимуляция мозга, ТЭС, ТМС, моторные навыки, обзор

**DOI:** 10.31857/S0044467722050136

### ВВЕДЕНИЕ

Неинвазивная стимуляция мозга (НСМ) – широко используемый исследовательский метод, клиническое применение которого быстро расширяется (Lefaucheur et al., 2014). Имеются различные способы НСМ мозга человека. Стимуляция мозга становится все более популярной благодаря своей уникальной способности временно и неинвазивно модулировать нейронную активность, предлагая

возможность безопасно модулировать основные нейронные процессы, потенциально способствующие развитию памяти. Наиболее часто используемые методы НСМ – это транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная электростимуляция (ТЭС) (Vosskuhl et al., 2018).

ТМС – метод неинвазивной стимуляции головного мозга, основанный на принципе электромагнитной индукции, состоящем в

возникновении токов проводимости в проводящем теле, помещенном в магнитное поле, за счет изменений магнитного поля со временем (либо при изменении положения этого тела) (Логвинова и др., 2018). ТЭС, в отличие от ТМС, не способна вызвать деполяризацию мембраны нейрона и формирование потенциала действия.

При ТМС магнитное поле проникает в мозг на очень короткое время (меньше 2 мс). Это быстрое изменение напряженности магнитного поля соответственно индуцирует электрическое поле уже в мозге, что создает ток в нейронах коры, который ориентирован параллельно магнитной катушке (Hummel, Cohen, 2006; Hallett, 2007). ТМС позволяет локально и эффективно стимулировать нейроны коры на основе непосредственной генерации потенциалов действия как результата вмешательства в работу мозга (Barker, Shields, 2017). В отличие от ТМС во время ТЭС через накожные электроды производят различные типы непосредственного электрического воздействия (Antal et al., 2003). Такая стимуляция может вызывать достаточное изменение мембранного потенциала нейронов, чтобы повлиять на генерацию нейроном потенциала действия. Этот метод считается подпороговым, так как, в отличие от ТМС, потенциалы действия продуцируются не напрямую при стимуляции, а с помощью эффекта поляризации мембраны.

Эти методы являются мощными инструментами исследования мозга, которые можно использовать для изучения причинно-следственных связей между активностью мозга и наблюдаемым поведением (Hallett, 2007; Rossini et al., 2015). Клиническая применимость НСМ зависит от ее способности вызывать длительные нейромодулирующие эффекты (Eldaief et al., 2013). Перечисленные методы позволили статистически оценить и подтвердить причинно-следственные связи между многими функциями мозга и биоэлектрической активностью (Hermann et al., 2016). Таким образом, внедрение НСМ в нейробиологию открывает перед исследователями новые возможности для понимания нейронных механизмов, лежащих в основе различных когнитивных функций (Voskuhl et al., 2018).

Данная обзорная статья начинается с обзора основных исследований НСМ человека при помощи ТЭС и ТМС. Затем обсуждаются достижения в применении НСМ для отдель-

ных функций мозга на основе исследований памяти, речи и внимания. Далее приводятся примеры использования НСМ моторных зон мозга для выявления различных эффектов воздействия на моторные навыки. Кроме того, в работе уделяется внимание проблеме интерпретации результатов исследований, обсуждаются причины ее возникновения и важность решения данного вопроса для клиники и развития нейробиологии в будущем. Особый акцент сделан на применении ТЭС и ТМС для коррекции выработки двигательных навыков, так как вопрос использования НСМ в этой сфере является актуальным в различных областях науки.

### *Цель статьи*

В данном обзоре мы хотели показать некоторые плюсы и недостатки неинвазивной стимуляции мозга в целом. Кроме того, мы хотели рассмотреть существующую взаимосвязь когнитивных и моторных функций в исследованиях с применением НСМ. Также особый акцент сделан на особенности применения НСМ для коррекции моторных и когнитивных навыков и неоднозначности имеющихся данных.

### *Области применения неинвазивной стимуляции мозга*

НСМ — метод исследования различных функций головного мозга, который становится все более популярным. В отличие от корреляционных подходов к методам нейровизуализации, НСМ позволяет установить причинно-следственную связь между когнитивными процессами и функционированием определенных областей мозга (Miniussi et al., 2013).

За последнее десятилетие наблюдается быстрый рост применения ТМС и ТЭС для изучения когнитивных функций, функциональных связей между разными областями мозга, поведением и патофизиологией различных неврологических и психических расстройств (Sanches et al., 2020). Кроме того, накоплены данные демонстрируют, что НСМ представляет собой ценный инструмент для нейрофизиологии. Она модулирует активность в определенных сетях мозга, что проявляется в конкретных изменениях в поведении человека. Было обнаружено, что ритмическая ТМС (рТМС) является многообещающим неинвазивным методом лечения различных пси-

хоневрологических состояний, таких как депрессия и слуховые галлюцинации (George et al., 2007; Aleman et al., 2007; Fregni et al., 2007). В литературе упоминается о терапевтическом применении ТМС для лечения психических расстройств, таких как депрессия, острая мания, биполярные расстройства, паника, галлюцинации, навязчивые идеи, шизофрения, кататония, посттравматическое стрессовое расстройство или тяга к наркотикам; неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, дистония, тики, заикание, шум в ушах, спастичность или эпилепсия, реабилитация афазии или функции кисти после инсульта и болевые синдромы, такие как невропатическая боль, висцеральная боль или мигрень (Fregni et al., 2007; Ganguly et al., 2020). В течение последних 20 лет во всем мире увеличивается число лабораторий, использующих НСМ, для исследований здоровых людей и пациентов с различными неврологическими и психиатрическими заболеваниями. В дальнейшем также ожидается рост широкого использования ТМС и ТЭС в клинических исследованиях.

Существуют исследования клинического применения ТЭС постоянным током (ТЭСпт) в других аспектах, например, в спорте.

Например, в нескольких экспертных публикациях, а также в обзорах и статьях метаанализа, обсуждалась возможность использования ТЭС в качестве средства повышения производительности у спортсменов (Vanissy, Muggleton, 2013; Machado et al., 2019). Интересно, что ТЭС способна увеличить изометрическую силу, выполнение прыжков с контрдвижением и выносливость даже у тренированных спортсменов. Эти результаты показывают, что ТЭС, при правильном применении, может потенциально иметь положительное влияние на спортивные результаты человека.

Таким образом, метод НСМ используется как в клинике, так и в других областях. Возможность с помощью стимуляции напрямую влиять на активность мозга перспективна и актуальна для будущих фундаментальных и клинических исследований в нейробиологии.

#### *Основные методы неинвазивной стимуляции мозга*

В нейробиологии методы НСМ используются для того, чтобы вызвать временные изменения в активности мозга и тем самым из-

менить поведение испытуемого или пациента. Применение метода НСМ направлено на установление возможной роли стимулируемого участка мозга в текущем конкретном двигательном, перцептивном или когнитивном процессе (Hallett, 2000; Walsh, Cowey, 2000).

Среди методов НСМ можно выделить следующие: ТМС, ТЭС (включая как транскраниальную, так и трансспинальную), ультразвуковую и световую стимуляции. В данном обзоре мы остановились на наиболее распространенных методах стимуляции: ТМС и ТЭС.

#### *Транскраниальная магнитная стимуляция*

Физически методы НСМ влияют на активность нейронов с помощью различных механизмов. В ТМС соленоид (катушка) используется для создания сильного кратковременного магнитного поля, или “импульса”, чтобы вызвать кратковременный электрический ток (наведенное электрическое поле) на кортикальной поверхности под катушкой. Импульс вызывает быструю и сверхпороговую деполяризацию клеточных мембран, на которые оказывалось воздействие электрическим током (Barker et al., 1985, 1987), с последующей трансинаптической деполяризацией или гиперполяризацией взаимосвязанных нейронов, т.е. ТМС индуцирует ток, который вызывает потенциалы действия в нейронах. Чтобы стимулировать область мозга, катушка ТМС, сделанная из витков медной проволоки, помещается на определенную область кожи головы над интересующей областью мозга испытуемого. Магнитное поле создается путем пропускания тока через катушку. По законам электромагнитной индукции в этой области образуется электрический ток. Эффекты ТМС локализуются в основном в корковых областях мозга. Существуют различные типы протоколов НСМ: так, при ТМС может использоваться либо одноимпульсная, двойная (или парная), или рТМС для длительных эффектов. Когда целью является моторная кора головного мозга, импульс ТМС достаточной силы может вызывать определенные мышечные движения или вызванные моторные ответы (ВМО). рТМС может изменять возбудимость нейронов, и эффект может длиться в течение нескольких часов после прекращения стимуляции. Кроме того, реализуя навигационные возможности ТМС,

можно точно визуализировать область головного мозга (область наибольшей напряженности магнитного поля), на которую нацелен индуктор магнитного стимулятора, с помощью наложения в реальном времени на индивидуальное анатомическое МРТ-изображение.

#### *Транскраниальная электрическая стимуляция током*

Как упоминалось ранее, ТЭС — это неинвазивный метод корковой стимуляции, при котором слабые постоянные токи используются для поляризации целевых областей мозга. Самый известный и наиболее часто используемый метод — это ТЭС постоянным током (Fregni et al., 2007). В результате ТЭС вызывает подпороговую поляризацию корковых нейронов, которая слишком слаба для генерации потенциала действия. Однако ТЭС может вызывать изменения мембранного потенциала покоя и постсинаптической активности корковых нейронов. Это, в свою очередь, может изменять вероятность спонтанного возбуждения нейронов и модулировать их ответ на афферентные сигналы (Bindman et al., 1964; Purpura et al., 1965), что приводит к изменению синаптической эффективности.

Протоколы ТЭС различаются полярностью используемого электрического тока. Полярности могут быть прямыми (анодная или катодная ТЭС), переменными с фиксированной частотой (ТЭС) или случайными частотами (ТЭС белым шумом) (Nitsche, Walter, 2000). ТЭС постоянным током создает постоянный слабый ток, который течет между катодным и анодным электродами, размещаемыми на голове в различных положениях в зависимости от дизайна исследования. ТЭС постоянным током может вызывать очаговые длительные сдвиги в активности коры, независимо от того, является ли активность возбуждающей или тормозящей (Nitsche, Seeber, 2005). Обычное размещение электродов включает размещение одного электрода на интересующем участке, таком как моторная кора, а другого электрода на плече, после чего между этими двумя электродами проходит электрический ток. Если анодный электрод расположен над моторной корой головного мозга, то, вероятно, под электродом произойдет сдвиг в сторону возбуждения.

Однако следует подчеркнуть одну важную особенность, которая часто может быть не-

правильно интерпретирована: все данные, которые позволяют объективно говорить о “возбуждающей” или “тормозящей” стимуляции, получены на изучении эффектов ТЭС моторной коры, а именно оценке изменения порогов возбудимости. Как правило, в этих исследованиях используются сочетания ТЭС и ТМС (Polanía et al., 2018).

Такие эффекты могут быть связаны с нейроморфологическими особенностями именно моторной коры, и распространять терминологию “возбуждающая/тормозящая” стимуляция на другие части коры не совсем корректно. Кроме того, под возбуждением и торможением подразумевается направление изменения порогов вызванных моторных ответов, а не собственно двигательных навыков.

ТЭС переменным током позволяет стимулировать мозг на определенных частотах, как и рТМС. Было высказано предположение, что такая стимуляция может модулировать текущую нейронную активность (Zachle et al., 2010) и связанное с ней поведение (Kanai et al., 2008) на основе модуляции осцилляторных процессов в мозге. Теоретически можно предсказать осцилляторный сдвиг в стимулированной области коры или в связанных областях во время длительной стимуляции (Kanai et al., 2008).

Также стоит подчеркнуть, что, кроме механизмов воздействия на мозг, ТЭС и ТМС отличаются также в стоимости и портативности. Так, ТМС в разы превосходит ТЭС по стоимости и менее портативна. Однако благодаря существенной фокализации воздействия на мозг и непосредственной генерации ПД у нейронов, ТМС остается популярной методикой НСМ (Sanches et al., 2020). Кроме того, системы навигационной ТМС учитывают индивидуальную анатомию конкретного человека, позволяют наносить стимул целенаправленно и локально, с опорой на МРТ-данные, что невозможно в случае использования ТЭС.

#### *Влияние НСМ на основные когнитивные функции мозга*

В данной части статьи мы хотели показать некоторые эффекты НСМ на когнитивные функции, что может также дать большее понимание воздействия НСМ на моторные навыки, так как анализ результатов исследований показывает тесную взаимосвязь моторного обучения и когнитивных способностей.



### *Память*

Исследования показывают, что неинвазивная стимуляция мозга увеличивает рабочую, эпизодическую, ассоциативную, семантическую и процедурную память, причем первые три области имеют наибольшую доказательную базу. Ключевые места для стимуляции включали левую дорсолатеральную префронтальную кору (ПФК), височно-теменную область и первичную моторную кору (Polanía et al., 2018).

Было показано влияние ТЭС на рабочую память. Была обнаружена более быстрая реакция во время стимуляции левой ПФК и после стимуляции, в парадигме зрительно-пространственной рабочей памяти, что соответствует усилению гемодинамической активности в ПФК с обеих сторон (Di Rosa et al., 2019). Также показано, что онлайн-стимуляция улучшает визуальную рабочую память в парадигме расположения элементов (Arciniega et al., 2018). ТЭС постоянным током улучшает производительность при выполнении новых задач, которая сохранялась до месяца после стимуляции (Stephnes, Berryhill, 2021), а двусторонняя стимуляция улучшила вербальную рабочую память и когнитивную тренировку на срок до 4 недель (Seo-Hyun Park et al., 2014). Также наблюдалось улучшение ассоциативной памяти. Были выявлены статистически значимые результаты улучшения обучения “объект-местоположение” (Antonenko et al., 2018; Flöel et al., 2012). Но при этом в некоторых исследованиях показано, что у пожилых людей один сеанс ТЭС постоянным током приводит к снижению способности распознавания имен и лиц из-за специфического нарушения левой нижней ПФК, поскольку у пожилых людей изначально наблюдается дефицит ассоциативной памяти на лица и имена (Leach et al., 2016). Наиболее распространенными способами оценки эпизодической памяти под влиянием ТЭС были задания на заучивание слов и запоминание. Двусторонняя ТЭС постоянным током усиливает распознавание слов через 5 минут после представления списка слов у молодых людей, тогда как у пожилых людей повышается работоспособность только после стимуляции левого полушария (Manenti et al., 2013). Также было показано положительное влияние ТЭС на другие виды памяти (рабочую, эпизодическую, ассоциативную, семантическую и процедурную) (Goldthorpe et al., 2020).

Из этого следует вывод, что ТЭС постоянным током может быть эффективной, когда исходная производительность мозга высока, но эффект снижается при низких исходных когнитивных показателях. Возможно, этот вывод применим и к исследованиям двигательных навыков с использованием ТЭС.

Исследования влияния ТМС на память также очень многообразны. Так, например, есть исследования, показывающие, что от установленной частоты зависит — оказывает ТМС усиливающее действие или приводит к ухудшению эпизодической памяти (Yeh et al., 2019). Во многих исследованиях показывается, что ТМС, так же, как и ТЭС, показывает разные эффекты при разных условиях. Так, ТМС положительно влияет на память пожилых людей и часто дает обратный результат на выборках молодых людей (Nilakantan et al., 2019; Cui et al., 2020). В другом исследовании было показано, что чем выше семантическая связь между новыми и изученными словами, тем выше было ухудшение памяти, вызванное ТМС (Gatti et al., 2021).

Существует не много достоверных данных об улучшении памяти при использовании ТМС и много данных об ухудшении памяти при ее воздействии, при этом эти результаты могут помогать в других вопросах. Так, например, ТМС не была эффективной в лечении дефицита рабочей памяти при шизофрении, но при этом оказалось, что она уменьшает депрессивные симптомы (Voineskos et al., 2021). Кроме того, НСМ могут быть также выгодно использованы для уточнения нейронных основ и процессов рабочей памяти, даже при условии негативных эффектов (Johnson, 2008).

Так, выяснилось, что ТМС над правым полушарием мозжечка нарушает способность участников распознавать правильный порядок появления геометрических стимулов, что говорит нам о роли мозжечка в процессах кратковременной памяти (Ferrari et al., 2018).

Также существуют интересные исследования о влиянии ТЭС на моторное обучение, и, таким образом, на формирование памяти, где показывается, что ТЭС может способствовать пониманию механизмов, лежащих в основе моторного обучения и формирования моторной памяти, тем не менее в каждом исследовании на эту тему присутствует оговорка об индивидуальных особенностях, кото-

рые влияют на эффективность применения ТЭС (Buch et al., 2017).

Таким образом, у нас есть основания предполагать, что, влияя на память, НСМ может также влиять на моторные навыки, связанные с сетями, влияющими на память. Кроме того, описанные выше исследования памяти говорят о том, что НСМ может способствовать пониманию механизмов, лежащих в основе когнитивного, двигательного обучения и формирования моторной памяти и их взаимного влияния. Так, при улучшении памяти могут улучшаться моторные навыки, и наоборот.

### *Речь*

НСМ активно используется в лечении клинических речевых патологий. Эффекты использования метода НСМ отражены во многих исследованиях, связанных с речевыми функциями, например, эффект улучшения простого запоминания слов. Так, было показано, что ТЭС положительно влияет на освоение новых словоформ, как в разных парадигмах, так и в различных семантических представлениях.

В некоторых работах отражено положительное влияние ТЭСпт на освоение конкретных и абстрактных понятий (Kurmakova et al., 2021), а также на эксплицитное и имплицитное обучение языкам (Valboa-Bandeira et al., 2021). Все чаще совершаются попытки модулировать (и улучшить) работу мозга заикающихся людей с помощью НСМ (Busan et al., 2021). На сегодняшний день опубликовано достаточно мало исследований НСМ, относящихся к лечению заикания, что делает эту область исследования наиболее актуальной. Одно из первых исследований ТЭС постоянным током левой нижней лобной коры показало значительное увеличение беглости речи у людей с заиканием при последовательном применении в течение нескольких дней (Chesters et al., 2018). Также исследовали влияние ТЭС постоянным током на беглость речи заикающихся взрослых во время чтения, стимулируя различные нейронные мишени в обоих полушариях, показав положительные эффекты. Также метод НСМ активно используется для лечения афазии (Yada et al., 2019; Yang et al., 2021).

Так же как и в случае с применением ТМС в исследовании ее эффектов на память, в исследованиях речи данная стимуляция дает

больше понимания о нейробиологии когнитивной функции, чем положительных эффектов в ее формировании, что делает ТМС важным инструментом для изучения языка как на когнитивном, так и на нервном уровнях. Так, есть исследования, которые, используя одноимпульсную ТМС первичной моторной коры, предоставили убедительные доказательства того, что сенсорная система играет решающую роль в сопоставлении сенсорного входа (Murakami et al., 2013).

ТМС помогло выявить функциональную связь между пониманием речи и двигательной системой, лежащей в основе производства речи, и в целом довольно много демонстрации тесной связи между функцией речи и моторной функцией, выявленной с помощью ТМС (Devlin et al., 2007). Например, связь между глаголами и моторными программами (Pulvermuller et al., 2005); связь между жестами рук и речью (Meister et al., 2003); связь восприятия речи с двигательной системой (Fadiga et al., 2002; Watkins and Paus, 2004; Watkins et al., 2003).

Кроме этого, есть исследования, показывающие эффективность использования ТМС при афазиях и задержке речевого развития (Martin et al., 2004; Dionisio et al., 2018; Фетисова, 2018).

Таким образом, с помощью НСМ можно определить локализацию речевых функций и взаимосвязь речевых и моторных функций на разных уровнях. Необходимо дальнейшее развитие этой области изучения с применением ТМС и ТЭС, в том числе в сфере развития двигательных навыков, с целью повышения речевых функций.

### *Внимание*

Такой психический процесс, как внимание, имеет фундаментальное значение для когнитивного взаимодействия с окружающей средой, однако устойчивость внимания имеет свойство ухудшаться со временем (Berardi et al., 2001; Whitehurst et al., 2019; Sarter et al., 2001). Это ухудшение связано с возрастом (Berardi et al., 2001) и когнитивными расстройствами, такими как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (Russell, Barkley, 1997; Clark et al., 2005). Существует множество исследований, показывающих положительный эффект НСМ на познавательные функции психики (Freedberg et al., 2019; Hermiller et al., 2019; Herpich et al., 2019;

Robert et al., 2019). Благоприятные изменения в поведении после стимуляции могут быть связаны со специфическими осцилляциями в масштабах различных нейрональных сетей, функционально связанных с местом стимуляции (Freedberg et al., 2019; Hermiller et al., 2019; Battelli et al., 2017).

Грейс Эдвардс и соавт. использовали мультиподходную стимуляцию мозга, включающую низкочастотную рТМС и высокочастотную ТЭС случайным шумом в качестве средства для улучшения устойчивого внимания. В своих экспериментах они обнаружили, что данная стимуляция улучшает устойчивость внимания и сохраняет этот эффект до 94 минут после стимуляции. Это одно из первых свидетельств того, что мультиподходная НСМ-стимуляция оказывает длительное влияние на когнитивные функции (Edwards et al., 2020).

На наш взгляд, такой подход имеет большие перспективы также для коррекции моторных навыков.

Кроме того, существуют исследования, показывающие улучшения внимания у пациентов с СДВГ при использовании ТМС (Shahar et al., 2015; Cao et al., 2018; Salehinejad et al., 2019). Также есть исследования, показывающие, что использование ТМС в исследованиях двигательной системы может быть применимо для выявления биомаркеров, относящихся к нарушенным областям функции при СДВГ (Detrick et al., 2021).

Есть множество исследований, показывающих значительное улучшение функции внимания при применении рТМС у пациентов с депрессией и шизофренией, с алкогольной и другой зависимостью (Hauer et al., 2019). Ежедневная рТМС может улучшить контроль внимания у нормально стареющих людей (Kim et al., 2012).

Но при этом есть исследования, которые оценивали внимание с помощью психометрических тестов и не смогли обнаружить каких-либо значительных эффектов рТМС на внимание, в особенности у здоровых людей (Horrner et al., 2003; Januel et al., 2005; Ullrich et al., 2012). Только одно исследование показало, что односторонняя префронтальная стимуляция левого глаза значительно улучшала результаты теста на быструю визуальную обработку (Levkovitz et al., 2009).

С использованием ТЭС также существует множество исследований, некоторые из них

показывают, что анодальная стимуляция правой теменной и лобной коры может ускорить обучение и время реакции при визуальном поиске, теменная ТЭС может улучшить зрительно-пространственную обработку, префронтальная ТЭС может улучшать устойчивое внимание, но при этом во многих исследованиях также сообщалось о нулевых результатах в исследованиях перечисленных видов внимания или даже о снижении внимания после воздействия ТЭС (Hauer et al., 2019). Использование ТЭС для модуляции возбудимости коры оказалось перспективным для индукции длительных пластических изменений в сенсомоторной и когнитивной системах (Zimerman et al., 2010).

Так же как и в предыдущих разделах, необходимо упомянуть о том, что НСМ может быть эффективным инструментом для раскрытия процессов организации внимания и осуществления этих процессов в мозгу, но вопрос об эффективности влияния этих методов снова неоднозначен, так как результаты исследований часто противоречат друг другу.

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод, что на данный момент в современных исследованиях имеются достоверные данные, позволяющие нам говорить о наличии положительного влияния НСМ на когнитивные функции мозга, но эффективность зависит от индивидуальных особенностей. Это предполагает, что НСМ может использоваться в качестве оценки локализации и взаимосвязей различных когнитивных функций, а в некоторых случаях – коррекции когнитивных функций, а также лечения расстройств, связанных с их нарушением. Кроме того, множество исследований показали тесную связь между когнитивными функциями и моторным развитием, по результатам которых можно прийти к выводу о необходимости в процессе исследований рассматривать эти области комплексно.

### *Неинвазивная стимуляция моторных зон мозга*

Многие исследования ТМС нацелены на первичную моторную кору (M1), потому что изменения возбудимости корковых моторных нейронов могут быть количественно определены с помощью вызванных моторных потенциалов (Chung et al., 2015). ТМС в сочетании с электроэнцефалографией (ЭЭГ) и миографией (ЭМГ) позволяет оценивать

ответы нейронов и возбудимость корковых областей (Hallett, 2007). Была показана потенциальная возможность не только измерять возбудимость коры при помощи ТМС, но и также модулировать ее (Jung et al., 2020).

НСМ влияет как на активность в локальном месте мозга, так и на функционально связанные удаленные области (Koch et al., 2006). Первоначальные исследования стимуляции М1 в состоянии покоя показали, что ТМС производила значительные изменения в целевой области, функционально связанных корковых и подкорковых двигательных областях, а также в немоторных областях, таких как слуховая кора, островковая, лобная и теменная области (Denslow et al., 2005). Так, Bestmann и соавт. стимулировали левую премоторную кору во время выполнения моторной задачи (захват или отсутствие захвата) и сделали вывод о том, что: 1) ТМС вызывает нейронные изменения во всем мозге, включая целевую область и другие отдаленные области; и 2) текущее состояние целевой нейронной системы влияет на эффект ТМС. Однако исследования были сосредоточены на двигательной системе на уровне региональной активности, при этом игнорировались другие мультисенсорные процессы, вызываемые ТМС, связанные со стимуляцией М1 (Bestmann et al., 2008).

Есть исследования, показывающие, что использование ТМС может быть эффективно в отношении временного нарушения моторной возбудимости рук (Tang et al., 2021), а также при дисфагии (Dionisio et al., 2018).

Polania и соавт. сообщили об изменениях нейронных связей в коре, вызванных возбуждающей анодной ТЭС постоянным током над первичной моторной корой. Ученые заметили, что некоторые теменно-затылочные и контралатеральные лобные области значительно увеличили функциональную связь с двигательными областями. Следовательно, изменения, индуцированные ТЭС постоянным током в М1, могут усиливать функциональные связи областей, связанных с моторикой, а также с зонами координации движений. Таким образом, уменьшается затылочное фронтальное сцепление и увеличивается синхронность, связанная с моторикой, и повышение возбудимости, вызванное анодной стимуляцией, усиливает функциональную связь между областями коры, положительно влияя на качество выполнения двигательных задач (Polania et al., 2011).

Sankarasubramanian и соавт. продемонстрировали, что анодная ТЭС постоянным током в области М1 увеличивает функциональную связь между венетропостеролатеральной областью и сенсомоторной корой. Полученные данные свидетельствуют о том, что стимуляция М1 модулирует функциональные связи сенсорных сетей (Sankarasubramanian et al., 2017). Sehm и соавт. изучили несколько способов получаемых эффектов от различных типов ТЭС постоянным током в М1. Односторонняя ТЭС постоянным током М1 вызывала снижение межполушарной связи во время стимуляции, а двусторонняя М1 ТЭС вызывала увеличение внутрикорткальной функциональной связи в правом М1 после стимуляции. Анализ выявил различные эффекты влияния ТЭС на моторные функции, а именно увеличение и снижение внутрикорткальной функциональной связности в зависимости от монтажа (Sehm et al., 2013). Есть исследования, показывающие улучшение выполнения двигательной задачи во время двусторонней М1 ТЭС (Vines et al., 2008), а также показывающие отсутствие результатов в моторном обучении при такой же стимуляции (Kang and Paik, 2011). При использовании одновременной анодной ТЭС одного М1 и катодной ТЭС гомологичного М1 (двусторонняя ТЭС) показаны более заметные положительные эффекты у здоровых людей, которые выполняли задание на мелкую моторику (Vines et al., 2008) и улучшение двигательной активности у пациентов с хроническим инсультом (Lindenberg et al., 2010). Это говорит о возможности вызванных изменений в двигательных характеристиках и повышения эффективности двигательного обучения с точки зрения изменения тонких настроек нейронных сетей с помощью ТЭС.

В некоторых исследованиях применялась ТЭС переменным током М1 с целью специфического воздействия на осцилляции мозга. Во время двигательных задач стимуляция применялась с разной частотой, и значительное улучшение производительности наблюдалось при стимуляции с альфа-частотой (10 Гц) (Miniussi et al., 2013). Также было показано, что изменение локальной активности с помощью ТЭС переменного тока может повлиять на функциональные сети, которые отвечают за двигательную активность и улучшение выполнения моторных задач (Miniussi et al., 2013; Joundi et al., 2012).

В данный момент наиболее популярным методом неинвазивной стимуляции моторных зон мозга является ТЭС постоянным током, однако требуется дальнейшее изучение его эффектов для внедрения в клинику, так как наблюдается различная динамика (Morva et al., 2019).

Кроме того, перспективным представляется сочетание ТЭС и ТМС. На данный момент имеется не так много работ, использующих данную комбинацию. Возможно, это связано со сложностью сочетания данных методик. Однако имеющиеся данные позволяют сделать вывод о перспективности данного подхода (Rossinia et al., 2015).

Двигательное обучение крайне важно для реабилитации с моторными нарушениями (Krakauer et al., 2006). В связи с этим ключевой вопрос заключался в том, может ли НСМ способствовать двигательному обучению. Недавние исследования оценивали влияние НСМ на двигательное обучение у пациентов с хроническим инсультом (Wessel et al., 2015). Несколько исследований показали, что анодная ТЭС моторной коры пораженного (ипсилезионного – iM1) полушария и катодная ТЭС моторной коры непораженного (контралезионального – cM1) полушария временно улучшают моторные характеристики пораженных верхних конечностей (Fregni et al., 2005). Дополнительные исследования рТМС показали, что модуляция транскаллозального торможения с помощью ингибирующей рТМС 1 Гц до cM1 (Takeuchi et al., 2005), а возбуждающая рТМС с частотой 20 Гц – на iM1 – улучшают двигательную функцию у пациентов с хроническим инсультом (Yozbatiran et al., 2009). Возбуждающая рТМС к iM1, в качестве дополнения к обычной физиотерапии, в течение 10 дней подряд у пациентов с подострым инсультом улучшала двигательные показатели по сравнению с имитацией (Khedr et al., 2005). Еще одна интересная концепция, особенно для пациентов с тяжелым парезом верхних конечностей, – это комбинация ТЭС постоянным током с роботизированной тренировкой рук. Однако первые многообещающие результаты пилотного исследования не удалось воспроизвести в более крупном исследовании (Hesse et al., 2011, 2007). Возможное объяснение может заключаться в том, что большинство набранных пациентов имели большие корковые поражения. Во вторичном анализе состояние пациентов с чистыми подкорковыми пора-

жениями значительно улучшилось после катодной стимуляции cM1, в сравнении с пациентами с кортикальными поражениями (Wessel et al., 2015). Но в этой и других работах также уточняется, что существует необходимость индивидуального подхода к пациентам, так как были показаны различия эффективности НСМ в зависимости от таких характеристик, как история синаптической активности, генетические полиморфизмы нейротрофинов, использование препаратов, действующих на ЦНС, внимание, возраст, пол, циркадные ритмы, аэробные упражнения (Wessel et al., 2015; Ridding et al., 2010).

Достаточно много исследований подтверждают тот факт, что влияние ТЭС на моторно-двигательные потенциалы у людей подвержено высокой индивидуальной изменчивости (Lopez-Alonso et al., 2014; Strube et al., 2016; Wiethoff et al., 2014, Dyke et al., 2016; Horvath et al., 2015; Lopez-Alonso et al., 2015). Окончательное решение может состоять в том, чтобы адаптировать дозировку стимуляции и размещение электродов к индивидуальному мозгу, что может быть достигнуто с применением компьютерного моделирования.

На сегодняшний день был проведен ряд плацебо-контролируемых исследований для изучения связанного со стимуляцией улучшения восстановления моторных навыков после инсульта (Talelli et al., 2012; Seniów et al., 2012). Особенной разницы данные исследования не показали, кроме одного, где применение рТМС в противоположном полушарии кратковременно улучшило ловкость пораженной руки (Liepert et al., 2007). Чтобы оценить потенциальные положительные эффекты НСМ, необходимы дальнейшие клинические испытания.

#### *С чем может быть связана неоднозначность результатов НСМ?*

Исходя из анализа результатов исследования эффектов НСМ на когнитивные и моторные навыки, мы можем сделать вывод о противоречивости результатов, в связи с тем, что эффективность стимуляции зависит от множества факторов (пол, возраст, исходные когнитивные и моторные данные пациентов).

Важным фактором, влияющим на эффективность использования НСМ, является высокая индивидуальная изменчивость; реше-

ние может быть в том, чтобы адаптировать дозировку стимуляции и размещение электродов к индивидуальному мозгу, что может быть достигнуто с применением компьютерного моделирования, но такой подход требует больше финансовых и временных затрат.

Кроме того, парадигмы неинвазивной стимуляции мозга уникальны по своей способности безопасно модулировать кортикальную пластичность для экспериментальных или терапевтических целей (López-Alonso et al., 2014). Возможно, большая внутрииндивидуальная и межиндивидуальная вариабельность, которую показали несколько исследований, проведенных на большой выборке здоровых испытуемых, затрудняет возможность увидеть эффекты, связанные с конкретными задачами (Terranova et al., 2019).

Сообщается, что у испытуемых наблюдались индивидуальные различия ответов на возбуждающие и тормозящие протоколы рТМС. Так, только у 25% испытуемых ответы на рТМС совпали с ожидаемыми результатами, в то время как у 31% испытуемых ответы показали противоположный результат (Hamada et al., 2013). Доля испытуемых, демонстрирующих ожидаемое увеличение амплитуды вызванных моторных потенциалов после парной ассоциативной стимуляции, составила 53% в большом когортном многоцентровом исследовании, проведенном в Германии (Lahr et al., 2016). Все вместе эти данные предполагают, что вероятность получения “ожидаемого” ответа может быть ниже 50% в большинстве протоколов НСМ, вызывающих пластичность (Nakamura et al., 2016).

В основе такой изменчивости лежат несколько факторов, многие из которых являются неизменными, например, возраст, пол и генетический полиморфизм. Поэтому важно контролировать их с помощью четкого дизайна эксперимента (Nanajima et al., 2017). Еще один важный фактор, который трудно контролировать — это уровень текущей корковой активности. Например, постэффекты парной ассоциативной стимуляции увеличиваются, если субъект фокусируется на стимулируемой руке, в то время как эффекты уменьшаются, если субъект направляет внимание на нестимулируемую руку (Stefan et al., 2004). Менструальный цикл может влиять на возбудимость и пластичность коры; например, эффекты рТМС имеют большее воздействие на испытуемого на 14-й день цикла, поскольку эстрадиол усиливает синаптическую

потенциацию, воздействуя на потенциал-управляемые натриевые каналы (Inghilleri et al., 2004). Другой потенциальный источник изменчивости — генетические факторы. Как пример можно привести следующие данные: испытуемые, имеющие полиморфизм в гене Val66Met, кодирующем нейротрофический фактор головного мозга BDNF, производящий эффект на когнитивные функции, имеют пониженную чувствительность к протоколам НСМ (Kleim et al., 2004).

Из-за неоднородности популяции пациентов и разнообразия протоколов, используемых в исследованиях, сложно провести системный обзор и количественно оценить фактическую терапевтическую пользу различных режимов транскраниальной электро-стимуляции. Большинство испытаний не являются двойными слепыми, и уровень доказательств их эффективности и безопасности неизвестен (Ganguly et al., 2020).

Также одним из объяснений неоднозначности эффектов НСМ может быть тот факт, что в связи с отсутствием локальности стимуляции (даже несмотря на заявленную фокальность ТМС), она существенно отличается от инвазивной стимуляции (Bijsterbosch et al., 2012). Возможно, это приводит к более генерализованному эффекту. Например, можно предположить, что НСМ “предлагает” мозгу использовать новые пути, которые не задействованы из-за устоявшегося баланса синаптических весов. НСМ, возможно, неспецифично меняет такой баланс, и мозг, по сути, “решает”, можно ли использовать новые возможности, или остаться на предыдущем уровне. Этим предположением можно объяснить наличие существенной вариативности эффектов, с сохранением положительной динамики стимуляции различных отделов мозга.

#### *Важность методик НСМ для клиники и других сфер*

При двигательных (Ganguly et al., 2020) и нейропсихиатрических (Castrillon et al., 2020) расстройствах неинвазивная стимуляция мозга представляет собой развивающуюся терапевтическую стратегию.

Реабилитация двигательной функции после инсульта — наиболее изученное клиническое применение ТЭС в нейрореабилитации. О положительном влиянии ТЭС после инсульта сообщалось в метаанализах, касаю-

щихся функций верхних, нижних конечностей и подвижности. В целом пациенты в острой, подострой и хронической фазах показали улучшение двигательной активности после ТЭС постоянным током. При этом влияние ТЭС на восстановление моторики было эффективнее при применении метода на испытуемых с хроническим инсультом, а в группе испытуемых с острым инсультом эффект был менее значительным. В сочетании с традиционным лечением ТЭС постоянным током может уменьшить двигательные нарушения у пациентов в большей степени, чем изолированные двигательные тренировки (Morya et al., 2019).

Имеются данные, демонстрирующие изменение возбудимости в первичной моторной коре у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона. Повышение возбудимости коры головного мозга с помощью ТЭС может дополнительно и усилить компенсаторный механизм, и улучшить двигательную функцию (предварительные исследования показали, что ТЭС постоянным током может улучшить функциональную подвижность при брадикинезии и похожих болезненных состояниях (Ganguly et al., 2020)).

Существуют исследования, предполагающие потенциальную терапевтическую пользу от ТЭСпт при дистонии. ТЭСпт сама по себе или в сочетании с реабилитационной терапией может быть эффективным способом модуляции дисфункциональной сети дистонии. Такие параметры, как место стимуляции, продолжительность и устойчивость стимуляции, должны быть оценены в дальнейших исследованиях (Ganguly et al., 2020).

Большинство исследований лечения большого депрессивного расстройства направлены на изучение рТМС, примененной к дорсолатеральной префронтальной коре (DLPFC). Различные исследования показали, что серия ежедневных сеансов высокочастотного рТМС, направленного на левую DLPFC, или низкочастотного рТМС, примененного к правому DLPFC, эффективна для уменьшения симптомов у пациентов с клинической депрессией (Baeken et al., 2011). На сегодняшний день рТМС одобрен в качестве клинической терапии большого депрессивного расстройства в нескольких регионах, включая США, Канаду и Европейский Союз (Liu et al., 2017).

На данный момент нельзя сделать однозначного вывода относительно эффективно-

сти НСМ для улучшения когнитивных функций при шизофрении. Но есть некоторые исследования, показывающие, что низкочастотная ТМС левой височно-теменной коры может уменьшить положительные симптомы, особенно слуховые галлюцинации, о которых сообщают пациенты. Также есть доказательства того, что ТМС может улучшить корковую синхронность, улучшить когнитивные способности пациентов с шизофренией (Pinault, 2017). Таким образом, НСМ может быть патофизиологически ориентированным лечением когнитивных нарушений (Hasan et al., 2016).

Исследования ТЭС постоянным током показывают, что это ценный инструмент для повышения физической работоспособности у здоровых людей. Например, было показано, что ТЭС увеличивает изометрическую силу мышц-вращателей плеча у гандболистов (Nazime et al., 2021). Кроме того, анодная ТЭСпт способна оказывать положительное влияние на время истощения у спортсменов-велосипедистов, и эта более длительная толерантность к физической нагрузке связана с увеличением внутрикортикальной фасилитации и возбудимости моторной коры (Vitor-Costa et al., 2015).

Кроме того, ТЭС связывается с глутаматергической, ГАМКергической, дофаминергической, серотонинергической и холинергической модуляциями активности, а также ТЭС индуцирует пластичность, жизнеспособность нейронов, влияет на морфологию нейронов, модулирует синаптическую передачу и биосинтез молекул (Caumo et al., 2012). Эти результаты тем не менее требуют дополнительного подтверждения, и в будущем могут способствовать теоретическому и прикладному использованию ТЭС для улучшения спортивных результатов и его изучению в будущих исследованиях, чтобы лучше понять нейрофизиологические механизмы толерантности к физической нагрузке и усталости.

Помимо этого, Окано и соавт. изучили влияние 20-минутной ТЭСпт с анодом на левую височную кору на тренированных велосипедистов во время пошагового теста на велосипеде и обнаружили значительное улучшение пиковой мощности, а также снижение частоты сердечных сокращений и восприятия усилий при субмаксимальных рабочих нагрузках. Это исследование показывает, что ТЭС в височной коре модулирует активность

вегетативной нервной системы и сенсорное восприятие усилий и результатов физических упражнений, что указывает на решающую роль мозга в регуляции результатов физических упражнений (Okano et al., 2015).

Также ТЭС может улучшить когнитивные способности и снизить показатели депрессии у профессиональных спортсменов, что может способствовать повышению производительности, улучшению самочувствия и более быстрому восстановлению (Borducchi et al., 2016). Эти данные свидетельствуют о том, что ТЭС потенциально может облегчить работу спортсмена в лабораторных условиях. Однако нет никаких доказательств того, что это может привести к положительному эффекту во время соревнований (Seidel, Ragert, 2019).

Таким образом, встает вопрос – почему НСМ не получила широкого распространения в клинике, несмотря на большое количество статей, где показывается ее положительный эффект? Учитывая то, что некоторые эффекты стимуляции, упомянутые выше, сохраняются на длительный период (до нескольких месяцев). Тут, на наш взгляд, имеется ряд причин. Одна из первых причин – сильный разброс во внутригрупповой выборке. Вторая причина заключается в том, что, рассматривая эффекты стимуляции, мы наблюдаем разнонаправленные тенденции. Как правило, в клинику и популярную практику входят те воздействия на человека, которые имеют либо положительный, либо нулевой эффект. В ходе анализа исследований использования НМС и его эффектов в применении к когнитивным и моторным функциям мы видим, как различаются результаты в зависимости от множества факторов, таких как дозировка стимуляции, расположение электродов, исходная производительность мозга, история синаптической активности, генетические полиморфизмы нейротрофинов, использование препаратов, действующих на ЦНС, внимание, возраст, пол, циркадные ритмы и пр.

Например, при высокой исходной производительности мозга применение НМС приводит к снижению когнитивных функций, а в некоторых случаях установленная частота влияет на то, положительным или отрицательным будет эффект стимуляции.

Таким образом, мы можем сделать вывод о необходимости индивидуального подхода при применении НСМ для повышения эф-

фективности выработки новых двигательных навыков, с учетом всех вышеописанных особенностей, и более тщательной разработки парадигм в исследованиях, связанных с эффектами НМС.

Кроме того, анализ литературы показал, что НСМ имеет широкий диапазон воздействия. Так, например, эффект стимуляции моторных зон отражается не только на двигательных функциях, но и на когнитивных, а исследование влияния НМС на когнитивные функции может выявить их взаимосвязь с моторными зонами мозга. Одно из возможных решений – большая батарея тестов для оценки эффектов стимуляции. Однако многие исследователи отказываются от такого пути, так как поправка на множественные сравнения может нивелировать “искомые” эффекты.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- 1) На данный момент имеется существенный интерес к методам НСМ, и с каждым годом он только растет;
- 2) Методы НСМ показали возможность влияния на различные когнитивные функции мозга;
- 3) Влияние НСМ на моторные функции мозга неоднозначно, это может быть связано с: а) индивидуальностью выборки; б) фокальностью НСМ; в) особенностями протоколов стимуляции мозга;
- 4) Возможно, продуктивным шагом будет являться комбинация разных методов НСМ, для усиления их эффектов.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследования были проведены с использованием Уникальной научной установки НИУ ВШЭ “Автоматизированная система неинвазивной стимуляции мозга с возможностью синхронной регистрации биотоков мозга и отслеживания глазодвижения” при финансовой поддержке Российской Федерации, грант № 075-15-2021-673.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Логвинова О.В., Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Лагода О.В., Кремнева Е.И., Трошина Е.А., Мазурин Н.В., Супонева Н.А., Танащян М.М., Дедов И.И., Пирадов М.А. Современные представления о патогенезе ожирения и новых



- подходах к его коррекции. Ожирение и метаболизм 2018. 15(2): 11–16.
- Фетисова Т.В.* Способ лечения задержки речевого развития у детей с использованием транскраниальной магнитной стимуляции. 2018. RU2675737C1.
- Aleman A., Sommer I.E., Kahn R.S.* Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: A meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 2007. 68: 416–421.  
<https://doi.org/10.4088/JCP.v68n0310>
- Antal A., Kincses T.Z., Nitsche M.A., Paulus W.* Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp. Brain Res.* 2003. 150: 375–378.  
<https://doi.org/10.1007/S00221-003-1459-8>
- Antonenko D., Külzow N., Sousa A., Prehn K., Grittner U., Flöel A.* Neuronal and behavioral effects of multi-day brain stimulation and memory training. *Neurobiol. Aging* 2018. 61: 245–254.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.017>
- Arciniega H., Gözenman F., Jones K.T., Stephens J.A., Berryhill M.E.* Frontoparietal tDCS Benefits Visual Working Memory in Older Adults With Low Working Memory Capacity. *Front. Aging Neurosci.* 2018. 10.  
<https://doi.org/10.3389/FNAGI.2018.00057>
- Barker A.T., Shields K.* Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine. *Headache.* 2017. 57: 517–524.  
<https://doi.org/10.1111/HEAD.13002>
- Baeken C., Raedt R.De.* Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neuro circuitry in unipolar depression. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2011. 13: 139.  
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.1/CBA EKEN>
- Balboa-Bandeira Y., Zubiaurre-Elorza L., Ibarretxe-Bilbao N., Ojeda N., Peña J.* Effects of transcranial electrical stimulation techniques on second and foreign language learning enhancement in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychologia* 2021. 160: 107985.  
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2021.107985>
- Banissy M.J., Muggleton N.G.* Transcranial direct current stimulation in sports training: Potential approaches. *Front. Hum. Neurosci.* 2013.  
<https://doi.org/10.3389/FNHUM.2013.00129>
- Barker A.T., Freeston I.L., Jalinous R., Jarratt J.A.* Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system. *Neurosurgery* 1987. 20: 100–119.  
<https://doi.org/10.1097/00006123-198701000-00024>
- Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L.* NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *Lancet.* 1985.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
- Battelli L., Grossman E.D., Plow E.B.* Local Immediate versus Long-Range Delayed Changes in Functional Connectivity Following rTMS on the Visual Attention Network. *Brain Stimul.* 2017. 10: 263–269.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.10.009>
- Berardi R.P., James V.A.* Overall Vigilance and Sustained Attention Decrements in Healthy Aging. *Exp. Aging Res.* 2001. 27: 19–39.  
<https://doi.org/10.1080/03610730126014>
- Bestmann S., Swayne O., Blankenburg F., Ruff C.C., Haggard P., Weiskopf N., Josephs O., Driver J., Rothwell J.C., Ward N.S.* Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex. *Cereb. Cortex* 2008. 18: 1281.  
<https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHM159>
- Bijsterbosch J.D., Barker A.T., Lee K.H., Woodruff P.W.R.* Where does transcranial magnetic stimulation (TMS) stimulate? Modelling of induced field maps for some common cortical and cerebellar targets. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2012. 50: 671–681.  
<https://doi.org/10.1007/s11517-012-0922-8>
- Bindman L.J., Lippold O.C.J., Redfearn J.W.T.* The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J. Physiol.* 1964. 172: 369–382.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007425>
- Borducchi D.M.M., Gomes J.S., Akiba H., Cordeiro Q., Borducchi J.H.M., Valentin L.S.S., Borducchi G.M., Dias Á.M.* Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Athletes' Cognitive Performance: An Exploratory Proof of Concept Trial. *Front. Psychiatry* 2016. 7.  
<https://doi.org/10.3389/FPSYT.2016.00183>
- Buch E.R., Santarnecchi E., Antal A., Born J., Celnik P.A., Classen J., Gerloff C., Hallett M., Hummel F.C., Nitsche M.A., Pascual-Leone A., Paulus W.J., Reis J., Robertson E.M., Rothwell J.C., Sandrini M., Schambra H.M., Wassermann E.M., Ziemann U., Cohen L.G.* Effects of tDCS on motor learning and memory formation: A consensus and critical position paper. *Clin. Neurophysiol.* 2017. 128: 589–603.  
<https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2017.01.004>
- Busan P., Moret B., Masina F., Ben G. Del, Campana G.* Speech Fluency Improvement in Developmental Stuttering Using Non-invasive Brain Stimulation: Insights From Available Evidence. *Front. Hum. Neurosci.* 2021. 15: 662016.  
<https://doi.org/10.3389/FNHUM.2021.662016>

- Cao P., Xing J., Cao Y., Cheng Q., Sun X., Kang Q., Dai L., Zhou X., Song Z.* Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018. 14: 3231–3240. <https://doi.org/10.2147/NDT.S182527>
- Castrillon G., Sollmann N., Kurcyus K., Razi A., Krieg S.M., Riedl V.* The physiological effects of noninvasive brain stimulation fundamentally differ across the human cortex. *Sci. Adv.* 2020. 6. <https://doi.org/10.1126/SCIADV.AAY2739>
- Chesters J., Möttönen R., Watkins K.E.* Transcranial direct current stimulation over left inferior frontal cortex improves speech fluency in adults who stutter. *Brain* 2018. 141, 1161–1171. <https://doi.org/10.1093/brain/awy011>
- Chung S.W., Rogasch N.C., Hoy K.E., Fitzgerald P.B.* Measuring brain stimulation induced changes in cortical properties using TMS-EEG. *Brain Stimul.* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.029>
- Clark L., Kempton M.J., Scarnà A., Grasby P.M., Goodwin G.M.* Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biol. Psychiatry* 2005. 57: 183–187. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.007>
- Cui X., Ren W., Zheng Z., Li J.* Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improved Source Memory and Modulated Recollection-Based Retrieval in Healthy Older Adults. *Front. Psychol.* 2020. 11: 1137. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2020.01137/BIBTEX>
- Denslow S., Lomarev M., George M.S., Bohning D.E.* Cortical and subcortical brain effects of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)-induced movement: An interleaved TMS/functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 2005. 57: 752–760. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.017>
- Detrick J.A., Zink C., Rosch K.S., Horn P.S., Huddleston D.A., Crocetti D., Wu S.W., Pedapati E.V., Wassermann E.M., Mostofsky S.H., Gilbert D.L.* Motor cortex modulation and reward in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Commun.* 2021. 3. <https://doi.org/10.1093/BRAINCOM-MS/FCAB093>
- Devlin J.T., Watkins K.E.* Stimulating language: insights from TMS. *Brain* 2007. 130: 610–622. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWL331>
- Dionísio A., Duarte I.C., Patrício M., Castelo-Branco M.* Transcranial Magnetic Stimulation as an Intervention Tool to Recover from Language, Swallowing and Attentional Deficits after Stroke: A Systematic Review. *Cerebrovasc. Dis.* 2018. 46: 176–183. <https://doi.org/10.1159/000494213>
- Edwards G., Contò F., Bucci L.K., Battelli L.* Controlling Brain State Prior to Stimulation of Parietal Cortex Prevents Deterioration of Sustained Attention. *Cereb. Cortex Commun.* 2020. 1. <https://doi.org/10.1093/TEXCOM/TGAA069>
- Eldaief M.C., Press D.Z., Pascual-Leone A.* Transcranial magnetic stimulation in neurology: A review of established and prospective applications. *Neurol. Clin. Pract.* 2013. 3: 519. <https://doi.org/10.1212/01.CPJ.0000436213.11132.8E>
- Fadiga L., Craighero L., Buccino G., Rizzolatti G.* Speech listening specifically modulates the excitability of tongue muscles: a TMS study. *Eur. J. Neurosci.* 2002. 15: 399–402. <https://doi.org/10.1046/J.0953-816X.2001.01874.X>
- Ferrari C., Cattaneo Z., Oldrati V., Casiraghi L., Castelli F., D'Angelo E., Vecchi T.* TMS Over the Cerebellum Interferes with Short-term Memory of Visual Sequences. *Sci. Rep.* 2018. 8: 6722. <https://doi.org/10.1038/S41598-018-25151-Y>
- Flöel A., Suttorp W., Kohl O., Kürten J., Lohmann H., Breitenstein C., Knecht S.* Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiol. Aging* 2012. 33: 1682–1689. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.007>
- Freedberg M., Reeves J.A., Toader A.C., Hermiller M.S., Voss J.L., Wassermann E.M.* Persistent enhancement of hippocampal network connectivity by parietal rTMS is reproducible. *eNeuro* 2019. 6. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0129-19.2019>
- Fregni F., Boggio P.S., Mansur C.G., Wagner T., Ferreira M.J.L., Lima M.C., Rigonatti S.P., Marcolin M.A., Freedman S.D., Nitsche M.A., Pascual-Leone A.* Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 2005. 16: 1551–1555. <https://doi.org/10.1097/01.WNR.0000177010.44602.5E>
- Fregni F., Pascual-Leone A.* Technology Insight: Non-invasive brain stimulation in neurology - Perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0530>
- Ganguly J., Murgai A., Sharma S., Aur D., Jog M.* Non-invasive Transcranial Electrical Stimulation in Movement Disorders. *Front. Neurosci.* 2020. 14. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2020.00522>
- Gatti D., Vecchi T., Mazzoni G.* Cerebellum and semantic memory: A TMS study using the DRM

- paradigm. *Cortex*. 2021. 135: 78–91.  
<https://doi.org/10.1016/J.CORTECH.2020.11.017>
- George M.S., Nahas Z., Borckardt J.J., Anderson B., Foust M.J., Burns C., Kose S., Short E.B. Brain stimulation for the treatment of psychiatric disorders. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2007.  
<https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3280ad4698>
- Goldthorpe R.A., Rapley J.M., Violante I.R. A Systematic Review of Non-invasive Brain Stimulation Applications to Memory in Healthy Aging. *Front. Neurol*. 2020. 11.  
<https://doi.org/10.3389/FNEUR.2020.575075>
- Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*. 2007.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000.  
<https://doi.org/10.1038/35018000>
- Hamada M., Murase N., Hasan A., Balaratnam M., Rothwell J.C. The Role of Interneuron Networks in Driving Human Motor Cortical Plasticity. *Cereb. Cortex* 2013. 23: 1593–1605.  
<https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHS147>
- Hanajima R., Tanaka N., Tsutsumi R., Enomoto H., Abe M., Nakamura K., Kobayashi S., Hamada M., Shimizu T., Terao Y., Ugawa Y. The effect of age on the homotopic motor cortical long-term potentiation-like effect induced by quadripulse stimulation. *Exp. Brain Res*. 2017. 235: 2103–2108.  
<https://doi.org/10.1007/S00221-017-4953-0>
- Hasan A., Strube W., Palm U., Wobrock T. Repetitive Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Cognitive Functions in Schizophrenia: A Systematic Review of Primary and Secondary Outcomes. *Schizophr. Bull*. 2016. 42: 95.  
<https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBV158>
- Hauer L., Sellner J., Brigo F., Trinka E., Sebastianelli L., Saltuari L., Versace V., Höller Y., Nardone R. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over Prefrontal Cortex on Attention in Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *J. Clin. Med*. 2019. 8.  
<https://doi.org/10.3390/JCM8040416>
- Hazime F.A., Cunha R.A., Solieman R.R., Romancini A.C.B., Pochini A. de C., Ejnisman B., Baptista A.F. Anodal transcranial direct current stimulation (TDCS) increases isometric strength of shoulder rotators muscles in handball players. *Int. J. Sports Phys. Ther*. 2017. 12: 402.
- Hermiller M.S., Karp E., Nilakantan A.S., Voss J.L. Episodic memory improvements due to noninvasive stimulation targeting the cortical–hippocampal network: A replication and extension experiment. *Brain Behav*. 2019. 9.  
<https://doi.org/10.1002/brb3.1393>
- Herpich F., Melnick M.D., Agosta S., Huxlin K.R., Tadin D., Battelli L. Boosting learning efficacy with noninvasive brain stimulation in intact and brain-damaged humans. *J. Neurosci*. 2019. 39: 5551–5561.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3248-18.2019>
- Hesse S., Waldner A., Mehrholz J., Tomelleri C., Pohl M., Werner C. Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Robot-Assisted Arm Training in Subacute Stroke Patients: An Exploratory, Randomized Multicenter Trial. [http://dx.doi.org/2011.25:838–846](http://dx.doi.org/2011.25:838-846).  
<https://doi.org/10.1177/1545968311413906>
- Hesse S., Werner C., Schonhardt E.M., Bardeleben A., Jenrich W., Kirker S.G.B. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: A pilot study. *Restor. Neurol. Neurosci*. 2007. 25: 9–15.
- Höppner J., Schulz M., Irmisch G., Mau R., Schläpke D., Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2003. 253: 103–109.  
<https://doi.org/10.1007/S00406-003-0416-7>
- Horvath J.C., Forte J.D., Carter O. Quantitative Review Finds No Evidence of Cognitive Effects in Healthy Populations From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimul*. 2015. 8: 535–550.  
<https://doi.org/10.1016/J.BRS.2015.01.400>
- Hummel F.C., Cohen L.G. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol*. 2006. 5: 708–712.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70525-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70525-7)
- Inghilleri M., Conte A., Currà A., Frasca V., Lorenzano C., Berardelli A. Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans. *Clin. Neurophysiol*. 2004. 115: 1063–1068.  
<https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2003.12.003>
- Januel D., Dumortier G., Verdon C.M., Stamatiadis L., Saba G., Cabaret W., Benadhira R., Rocamora J.F., Braha S., Kalalou K., Vicaut P.E., Fermanian J. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 2006. 30: 126–130.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.016>
- Johnson J.S., Feredoes E., Postle B.R. TMS in working memory research. *Oxford Handb. Transcranial Stimul*. Second Ed. 2021.  
<https://doi.org/10.1093/OXFORD-HB/9780198832256.013.34>

- Joundi R.A., Jenkinson N., Brittain J.S., Aziz T.Z., Brown P.* Driving Oscillatory Activity in the Human Cortex Enhances Motor Performance. *Curr. Biol.* 2012. 22: 403–407.  
https://doi.org/10.1016/J.CUB.2012.01.024
- Jung J.Y., Bungert A., Bowtell R., Jackson S.R.* Modulating Brain Networks With Transcranial Magnetic Stimulation Over the Primary Motor Cortex: A Concurrent TMS/fMRI Study. *Front. Hum. Neurosci.* 2020. 14.  
https://doi.org/10.3389/FNHUM.2020.00031/-FULL
- Kanai R., Chaieb L., Antal A., Walsh V., Paulus W.* Frequency-Dependent Electrical Stimulation of the Visual Cortex. *Curr. Biol.* 2008. 18: 1839–1843.  
https://doi.org/10.1016/J.CUB.2008.10.027
- Kang E.K., Paik N.J.* Effect of a tDCS electrode montage on implicit motor sequence learning in healthy subjects. *Exp. Transl. Stroke Med.* 2011. 3.  
https://doi.org/10.1186/2040-7378-3-4
- Khedr E.M., Ahmed M.A., Fathy N., Rothwell J.C.* Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005. 65: 466–468.  
https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000173067.84247.36
- Kim S.H., Han H.J., Ahn H.M., Kim S.A., Kim S.E.* Effects of five daily high-frequency rTMS on Stroop task performance in aging individuals. *Neurosci. Res.* 2012. 74: 256–260.  
https://doi.org/10.1016/J.NEURES.2012.08.008
- Kleim J.A., Chan S., Pringle E., Schallert K., Procaccio V., Jimenez R., Cramer S.C.* BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nat. Neurosci.* 2006. 9: 735–737.  
https://doi.org/10.1038/nn1699
- Koch G., Franca M., Albrecht U.V., Caltagirone C., Rothwell J.C.* Effects of paired pulse TMS of primary somatosensory cortex on perception of a peripheral electrical stimulus. *Exp. Brain Res.* 2006. 172: 416–424.  
https://doi.org/10.1007/s00221-006-0359-0
- Krakauer J.W.* Motor learning: Its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr. Opin. Neurol.* 2006. 19: 84–90.  
https://doi.org/10.1097/01.WCO.0000200544.29915.CC
- Kurmakaeva D., Blagovechtchenski E., Gnedikh D., Mkrtychian N., Kostromina S., Shtyrov Y.* Acquisition of concrete and abstract words is modulated by tDCS of Wernicke’s area. *Sci. Rep.* 2021. 11.  
https://doi.org/10.1038/S41598-020-79967-8
- Lahr J., Paßmann S., List J., Vach W., Flöel A., Klöppel S.* Effects of Different Analysis Strategies on Paired Associative Stimulation. A Pooled Data Analysis from Three Research Labs. *PLoS One* 2016. 11: e0154880.  
https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0154880
- Leach R.C., McCurdy M.P., Trumbo M.C., Matzen L.E., Leshikar E.D.* Transcranial stimulation over the left inferior frontal gyrus increases false alarms in an associative memory task in older adults. *Heal. Aging Res.* 2016. 5: 1–6.  
https://doi.org/10.1097/01.hxr.0000491108.83234.85
- Lefaucheur J.P., André-Obadia N., Antal A., Ayache S.S., Baeken C., Beningner D.H., Cantello R.M., Cincotta M., de Carvalho M., De Ridder D., Devanne H., Di Lazzaro V., Filipović S.R., Hummel F.C., Jääskeläinen S.K., Kimiskidis V.K., Koch G., Langguth B., Nyffeler T., Oliviero A., Padberg F., Poulet E., Rossi S., Rossini P.M., Rothwell J.C., Schönfeldt-Lecuona C., Siebner, H.R., Slotema C.W., Stagg C.J., Valls-Sole J., Ziemann U., Paulus W., Garcia-Larrea L.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 2014. 125: 2150–2206.  
https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2014.05.021
- Levkovitz Y., Harel E.V., Roth Y., Braw Y., Most D., Katz L.N., Sheer A., Gersner R., Zangen A.* Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. *Brain Stimul.* 2009. 2: 188–200.  
https://doi.org/10.1016/J.BRS.2009.08.002
- Liepert J., Zittel S., Weiller C.* Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralateral motor cortex in acute stroke: a double-blind placebo-controlled crossover trial - PubMed. *Restor Neurol Neurosci.* 2007.
- Lindenberg R., Renga V., Zhu L.L., Nair D., Schlaug G.* Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology.* 2010. 75: 2176–2184.  
https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E318202013A
- Liu S., Sheng J., Li B., Zhang X.* Recent Advances in Non-invasive Brain Stimulation for Major Depressive Disorder. *Front. Hum. Neurosci.* 2017. 11.  
https://doi.org/10.3389/FNHUM.2017.00526
- López-Alonso V., Cheeran B., Río-Rodríguez D., Fernández-Del-Olmo M.* Inter-individual Variability in Response to Non-invasive Brain Stimulation Paradigms. *Brain Stimul. Basic, Transl. Clin. Res. Neuromodulation.* 2014. 7: 372–380.  
https://doi.org/10.1016/J.BRS.2014.02.004
- López-Alonso V., Fernández-del-Olmo M., Costantini A., Gonzalez-Henriquez J.J., Cheeran B.* Intra-individual variability in the response to anodal transcranial direct current stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 2015. 126: 2342–2347.  
https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2015.03.022

- Machado S., Jansen P., Almeida V., Veldema J.* Is tDCS an adjunct ergogenic resource for improving muscular strength and endurance performance? A systematic review. *Front. Psychol.* 2019. 10. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2019.01127>
- Manenti R., Brambilla M., Petesi M., Ferrari C., Cotelli M.* Enhancing verbal episodic memory in older and young subjects after non-invasive brain stimulation. *Front. Aging Neurosci.* 2013. 5. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2013.00049>
- Martin P.I., Naeser M.A., Theoret H., Mariatormos J., Nicholas M., Kurland J., Fregni F., Seekins H., Doron K., Pascual-Leone A.* Complementary and Alternative Approaches to Treating Communication Disorders, *Seminars in Speech and Language.* 2004.
- Medeiros L.F., de Souza I.C.C., Vidor L.P., de Souza A., Deitos A., Volz M.S., Fregni F., Caumo W., Torres I.L.S.* Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front. psychiatry.* 2012. 3. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2012.00110>
- Meister I.G., Borojerd B., Foltys H., Sparing R., Huber W., Töpper R.* Motor cortex hand area and speech: implications for the development of language. *Neuropsychologia.* 2003. 41: 401–406. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00179-3](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00179-3)
- Miniussi C., Harris J.A., Ruzzoli M.* Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013. 37: 1702–1712. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOR-EV.2013.06.014>
- Morya E., Monte-Silva K., Bikson M., Esmaeilpour Z., Bizzi C.E., Jr Fonseca A., Bocci T., Farzan F., Chatterjee R., Hausdorff J.M., Machado D.G. da S., Brunoni A.R., Mezger E., Moscaleski L.A., Pegado R., Sato J.R., Caetano M.S., Sá K.N., Tanaka C., Li L.M., Baptista A.F., Okano A.H.* Beyond the target area: an integrative view of tDCS-induced motor cortex modulation in patients and athletes. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2019. 16. <https://doi.org/10.1186/S12984-019-0581-1>
- Murakami T., Ugawa Y., Ziemann U.* Utility of TMS to understand the neurobiology of speech. *Front. Psychol.* 2013. 4: 446. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2013.00446/BI-BTEX>
- Nakamura K., Groiss S.J., Hamada M., Enomoto H., Kadowaki S., Abe M., Murakami T., Wiratman W., Chang F., Kobayashi S., Hanajima R., Terao Y., Ugawa Y.* Variability in Response to Quadripulse Stimulation of the Motor Cortex. *Brain Stimul. Basic, Transl. Clin. Res. Neuromodulation.* 2016. 9: 859–866. <https://doi.org/10.1016/J.BRS.2016.01.008>
- Nilakantan A.S., Mesulam M.M., Weintraub S., Karp E.L., Vanhaerents S., Voss J.L.* Network-targeted stimulation engages neurobehavioral hallmarks of age-related memory decline. *Neurology.* 2019. 92: 2349–2354. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007502>
- Nitsche M.A., Paulus W.* Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J. Physiol.* 2000. 527:633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-0-0633.x>
- Nitsche M.A., Seeber A., Frommann K., Klein C.C., Rochford C., Nitsche M.S., Fricke K., Liebetanz D., Lang N., Antal A., Paulus W., Tergau F.* Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J. Physiol.* 2005. 568: 291–303. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2005.092429>
- Okano A.H., Fontes E.B., Montenegro R.A., De Tarso Veras Farinatti P., Cyrino E.S., Li L.M., Bikson M., Noakes T.D.* Brain stimulation modulates the autonomic nervous system, rating of perceived exertion and performance during maximal exercise. *Br. J. Sports Med.* 2015. 49: 1213–1218. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091658>
- Park S.H., Seo J.H., Kim Y.H., Ko M.H.* Long-term effects of transcranial direct current stimulation combined with computer-assisted cognitive training in healthy older adults. *Neuroreport.* 2014. 25: 122–126. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000080>
- Pinault D. A.* Neurophysiological Perspective on a Preventive Treatment against Schizophrenia Using Transcranial Electric Stimulation of the Corticothalamic Pathway. *Brain Sci.* 2017. 7. <https://doi.org/10.3390/BRAINSCI7040034>
- Polanía R., Nitsche M.A., Paulus W.* Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Hum. Brain Mapp.* 2011. 32: 1236. <https://doi.org/10.1002/HBM.21104>
- Polanía R., Nitsche M.A., Ruff C.C.* Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nat. Neurosci.* 2018. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0054-4>
- Pulvermüller F., Hauk O., Nikulin V.V., Ilmoniemi R.J.* Functional links between motor and language systems. *Eur. J. Neurosci.* 2005. 21: 793–797. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2005.03900.X>
- Purpura D.P., McMurtry J.G.* Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J. Neurophysiol.* 1965. 28: 66–185. <https://doi.org/10.1152/jn.1965.28.1.166>
- Reinhart R.M.G., Nguyen J.A.* Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic

- brain circuits. *Nat. Neurosci.* 2019. 22: 820–827. <https://doi.org/10.1038/S41593-019-0371-X>
- Ridding M.C., Ziemann U.* Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J. Physiol.* 2010. 588: 2291. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2010.190314>
- Rosa E.Di, Brigadoi S., Cutini S., Tarantino V., Dell'Acqua R., Mapelli D., Braver T.S., Vallesi A.* Reward motivation and neurostimulation interact to improve working memory performance in healthy older adults: A simultaneous tDCS-fNIRS study. *Neuroimage.* 2019. 202: 116062. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2019.-116062>
- Rossini P.M., Burke D., Chen R., Cohen L.G., Daskalakis Z., Di Iorio R., Di Lazzaro V., Ferreri F., Fitzgerald P.B., George M.S., Hallett, M., Lefaucheur J.P., Langguth B., Matsumoto H., Miniussi C., Nitsche M.A., Pascual-Leone A., Paulus W., Rossi S., Rothwell J.C., Siebner H.R., Ugawa Y., Walsh V., Ziemann U.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
- Salehinejad M.A., Wischniewski M., Nejati V., Vicario C.M., Nitsche M.A.* Transcranial direct current stimulation in attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits. *PLoS One.* 2019. 14. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0215095>
- Sanchez C., Stengel C., Godard J., Mertz J., Teichmann M., Migliaccio R., Valero-Cabré A.* Past, Present, and Future of Non-invasive Brain Stimulation Approaches to Treat Cognitive Impairment in Neurodegenerative Diseases: Time for a Comprehensive Critical Review. *Front. Aging Neurosci.* 2020. 12. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2020.578339>
- Sankarasubramanian V., Cunningham D.A., Potter-Baker K.A., Beall E.B., Roelle S.M., Varnerin N.M., Machado A.G., Jones S.E., Lowe M.J., Plow E.B.* Transcranial Direct Current Stimulation Targeting Primary Motor Versus Dorsolateral Prefrontal Cortices: Proof-of-Concept Study Investigating Functional Connectivity of Thalamocortical Networks Specific to Sensory-Affective Information Processing. *Brain Connect.* 2017. 7: 182. <https://doi.org/10.1089/BRAIN.2016.0440>
- Sarter M., Givens B., Bruno J.P.* The cognitive neuroscience of sustained attention: Where top-down meets bottom-up. *Brain Research Reviews.* 2001. 35(2): 146–160. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00044-3)
- Sehm B., Kipping J., Schäfer A., Villringer A., Ragert P.* A Comparison between Uni- and Bilateral tDCS Effects on Functional Connectivity of the Human Motor Cortex. *Front. Hum. Neurosci.* 2013. 7: 183. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2013.00183>
- Seidel O., Ragert P.* Effects of Transcranial Direct Current Stimulation of Primary Motor Cortex on Reaction Time and Tapping Performance: A Comparison Between Athletes and Non-athletes. *Front. Hum. Neurosci.* 2019. 13: 103. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2019.00103>
- Seniów J., Bilik M., Leśniak M., Waldowski K., Iwański S., Członkowska A.* Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012. 26(9): 1072–1079. <https://doi.org/10.1177/1545968312445635>
- Shahar H., Alyagon U., Lazarovits A., Hadar A., Cohen D., Shalev H., Zangen A.* Right Prefrontal Deep Tms Effects On Attention Symptoms: Behavioral Outcomes and Electrophysiological Correlates. *Eur. Psychiatry.* 2015. 30(1): 841. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(15\)30656-8](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(15)30656-8)
- Stefan K., Wycislo M., Classen J.* Modulation of Associative Human Motor Cortical Plasticity by Attention. *J Neurophysiol.* 2004. 92: 66–72. <https://doi.org/10.1152/JN.00383.2003>
- Stephens J.A., Berryhill M.E.* Older Adults Improve on Everyday Tasks after Working Memory Training and Neurostimulation. *Brain Stimul.* 2016. 9: 553–559. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.001>
- Strube A., Rose M., Fazeli S., Büchel C.* The temporal and spectral characteristics of expectations and prediction errors in pain and thermoception. *Elife.* 2021. 10: 1–41. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.62809>
- Takeuchi N., Chuma T., Matsuo Y., Watanabe I., Ikoma K.* Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Contralesional Primary Motor Cortex Improves Hand Function After Stroke. *Stroke.* 2005. 36: 2681–2686. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000189658.51972.34>
- Talelli P.E., Wallace A., Dileone M., Hoad D., Cheeran B., Oliver R., Vandenbos M., Hammerbeck U., Barratt K., Gillini C., Musumeci G., Boudrias M.H., Cloud G.C., Ball J., Marsden J.F., Ward N.S., Di Lazzaro V., Greenwood R.G., Rothwell J.C.* Theta burst stimulation in the rehabilitation of the upper limb: A semirandomized, placebo-controlled trial in chronic stroke patients. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2012. 26: 976–987. <https://doi.org/10.1177/1545968312437940>
- Tang D.L., McDaniel A., Watkins K.E.* Disruption of speech motor adaptation with repetitive transcranial magnetic stimulation of the articulatory repre-

- sentation in primary motor cortex. *Cortex*. 2021. 145: 115–130.  
<https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2021.09.008>
- Terranova C., Rizzo V., Cacciola A., Chillemi G., Calamuneri A., Milardi D., Quartarone A.* Is There a Future for Non-invasive Brain Stimulation as a Therapeutic Tool? *Front. Neurol.* 2019. 9: 1146.  
<https://doi.org/10.3389/FNEUR.2018.01146>
- Ullrich H., Kranaster L., Sigges E., Andrich J., Sartorius A.* Ultra-high-frequency left prefrontal transcranial magnetic stimulation as augmentation in severely ill patients with depression: a naturalistic sham-controlled, double-blind, randomized trial. *Neuropsychobiology*. 2012. 66: 141–148.  
<https://doi.org/10.1159/000339561>
- Van Dyke D.L., Werner L., Rassenti L.Z., Neuberg D., Ghia E., Heerema N.A., Dal Cin P., Dell Aquila M., Sreekantaiah C., Greaves A.W., Kipps T.J., Kay N.E.* The Dohner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): the CLL Research Consortium experience. *Br. J. Haematol.* 2016. 173: 105–113.  
<https://doi.org/10.1111/BJH.13933>
- Vines B.W., Cerruti C., Schlaug G.* 2008. Dual-hemisphere tDCS facilitates greater improvements for healthy subjects' non-dominant hand compared to uni-hemisphere stimulation. *BMC Neurosci.* 2008. 9: 1–7.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-103/FIGURES/1>
- Vitor-Costa M., Okuno N.M., Bortolotti H., Bertollo M., Boggio P.S., Fregni F., Altimari L.R.* Improving Cycling Performance: Transcranial Direct Current Stimulation Increases Time to Exhaustion in Cycling. *PLoS One*. 2015. 10(12): e0144916.  
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0144916>
- Voineskos A.N., Blumberger D.M., Schifani C., Hawco C., Dickie E.W., Rajji T.K., Mulsant B.H., Foussias G., Wang W., Daskalakis Z.J.* Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Working Memory Performance and Brain Structure in People With Schizophrenia Spectrum Disorders: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Biol. psychiatry. Cogn. Neurosci. neuroimaging*. 2021. 6: 449–458.  
<https://doi.org/10.1016/J.BPSC.2020.11.011>
- Voskuhl J., Strüber D., Herrmann C.S.* Non-invasive Brain Stimulation: A Paradigm Shift in Understanding Brain Oscillations. *Front. Hum. Neurosci.* 2018. 12:1–19.  
<https://doi.org/10.3389/FNHUM.2018.00211>
- Walsh V., Cowey A.* Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 2000. 1: 73–80.  
<https://doi.org/10.1038/35036239>
- Watkins K., Paus T.* Modulation of motor excitability during speech perception: the role of Broca's area. *J. Cogn. Neurosci.* 2004. 16: 978–987.  
<https://doi.org/10.1162/0898929041502616>
- Watkins K.E., Strafella A.P., Paus T.* Seeing and hearing speech excites the motor system involved in speech production. *Neuropsychologia*. 2003. 41: 989–994.  
[https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00316-0](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00316-0)
- Wessel M.J., Zimmerman M., Hummel F.C.* Non-Invasive Brain Stimulation: An Interventional Tool for Enhancing Behavioral Training after Stroke. *Front. Hum. Neurosci.* 2015. 9: 265.  
<https://doi.org/10.3389/FNHUM.2015.00265>
- Whitehurst L.N., Agosta S., Castaños R., Battelli L., Mednick S.C.* The impact of psychostimulants on sustained attention over a 24-h period. *Cognition*. 2019. 193: 104015  
<https://doi.org/10.1016/j.cognition.2019.104015>
- Wiethoff S., Hamada M., Rothwell J.C.* Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul.* 2014. 7: 468–475.  
<https://doi.org/10.1016/J.BRS.2014.02.003>
- Yada Y., Tomisato S., Hashimoto R.* Online cathodal transcranial direct current stimulation to the right homologue of Broca's area improves speech fluency in people who stutter. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2019. 73: 63–69.  
<https://doi.org/10.1111/PCN.12796>
- Yang D., Shin Y.I., Hong K.S.* Systemic Review on Transcranial Electrical Stimulation Parameters and EEG/fNIRS Features for Brain Diseases. *Front. Neurosci.* 2021. 15: 629323.  
<https://doi.org/10.3389/FNINS.2021.629323>
- Yeh N., Rose N.S.* How Can Transcranial Magnetic Stimulation Be Used to Modulate Episodic Memory?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Psychol.* 2019. 10: 993.  
<https://doi.org/10.3389/FPSYG.2019.00993>
- Yozbatiran N., Alonso-Alonso M., See J., Demirtas-Tatlidede A., Luu D., Motiwala R.R., Pascual-Leone A., Cramer S.C.* Safety and Behavioral Effects of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Stroke. *Stroke*. 2009. 40: 309–312.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.522144>
- Zaehle T., Rach S., Herrmann C.S.* Transcranial Alternating Current Stimulation Enhances Individual Alpha Activity in Human EEG. *PLoS One*. 2010. 5: e13766.  
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0013766>
- Zimmerman M., Hummel F.C.* 2010. Non-invasive brain stimulation: enhancing motor and cognitive functions in healthy old subjects. *Front. Aging Neurosci.* 2010. 2: 149.  
<https://doi.org/10.3389/FNAGI.2010.00149>

## THE POSSIBILITY OF INCREASING THE EFFICIENCY OF THE CORRECTION OF MOTOR SKILLS AND COGNITIVE FUNCTIONS USING NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION IN HUMANS

A. V. Popyvanova<sup>a</sup>, M. A. Koriakina<sup>a</sup>, E. D. Pomelova<sup>a</sup>, N. A. Ilyukina<sup>a, b</sup>,  
O. E. Agranovich<sup>c</sup>, A. N. Shestakova<sup>a</sup>, E. D. Blagovechtchenski<sup>a, #</sup>

<sup>a</sup>Centre for Cognition and Decision Making, Institute for Cognitive Neuroscience,  
National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia

<sup>b</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>c</sup>H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

<sup>#</sup>e-mail: eblagovechensky@hse.ru

The effect of non-invasive stimulation on various brain functions has been described in many studies. The primary methods of noninvasive brain stimulation (NIBS) are transcranial electrical (TES) and transcranial magnetic (TMS) stimulations. Stimulation protocols are available for use in clinical practice, but the question of the reliability of stimulation effects is still unresolved. In this review we have estimated the effects of TES and TMS on the development and correction of motor skills and cognitive functions. The interrelation of motor and cognitive functions was also discussed. Accent was placed on the effects associated with the correction of motor skills. The corticospinal system associated with movement (the main stimulation target) can be objectively estimated as possible approach using various methods of neuroimaging and neurostimulation. This allows a more accurate assessment the mechanisms of action of NIBS. Furthermore, studies involving the NIBS has showed a relationship between cognitive and motor functions. This leads to the necessity of a comprehensive study of these areas in the context of considering the improvement of motor skills. In addition, the paper considers both the special effects of TES and TMS and the effects of their combined application. The results of our review indicate that there is no definite answer to the question whether the development of motor and cognitive skills can be reliably corrected by noninvasive stimulation. The data mentioned in our review suggest that such an adjustment is possible. This aspect is important both for clinical medicine (patients with motor disorders) and for other areas - sports medicine, educational technologies, etc.

*Keywords:* non-invasive brain stimulation, TES, TMS, motor skills, review



УДК 159.91

## МОЗГОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ О ПОЖЕРТВОВАНИЯХ ИЗ АЛЬТРУИСТИЧЕСКИХ И ЭГОИСТИЧЕСКИХ ПОБУЖДЕНИЙ

© 2022 г. А. Ю. Шепеленко<sup>1</sup>, \*, В. В. Косоногов<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт Когнитивных Нейронаук НИУ ВШЭ, Москва, Россия

\*e-mail: shepelenko.a.yu@gmail.com

Поступила в редакцию 15.03.2022 г.

После доработки 26.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Просоциальное поведение представляет собой сложный процесс социального взаимодействия, мозговое обеспечение которого полностью не изучено. Выделяют две основные группы факторов, побуждающих людей отдавать свои ресурсы на благо других, — альтруистические и эгоистические. Независимо от мотивов в ходе принятия решения о пожертвовании наблюдается активация вентральной медиальной префронтальной коры. Кроме того, височно-теменной узел обеспечивает как положительное подкрепление пожертвования, так и эмпатическую заботу, что отражает важность процесса ментализации при благотворительном поведении. В случаях эгоистических побуждений благотворительности также имеет место возбуждение областей мозга, связанных с удовольствием и положительными эмоциями (прилежащее ядро и вентральное полосатое тело). С другой стороны, жертвователю может сопереживать благополучателю, то есть иметь альтруистические побуждения, что связывают с вовлечением переднего островка, передней поясной коры и подколленной передней поясной коры. Данный обзор освещает нейробиологические механизмы, связанные с процессом пожертвования на основе как альтруистических, так и эгоистических мотивов.

*Ключевые слова:* просоциальное поведение, пожертвования, мозг, благотворительность, фМРТ, обзор, эмпатия, ментализация

DOI: 10.31857/S0044467722050148

### ВВЕДЕНИЕ

Просоциальное поведение играет важную роль в обеспечении социальной сплоченности, что позволяет коллективно разрешать кризисные ситуации и поддерживать незащищенные слои населения. Понятие “просоциальное поведение” обозначает действия, направленные на благо другого человека (Eisenberg, Sadovsky, 2004; Pfattheicher et al., 2022), и включает сотрудничество, пожертвования и волонтерство (Padilla-Walker, Carlo, 2014). Такой тип поведения является сложным явлением, механизмы и мотивы которого полностью не изучены, так как оно возникает в результате многочисленных психических процессов (Tusche et al., 2016), включая получение приятных ощущений от помощи нуждающимся (Harbaugh et al., 2007; Park

et al., 2017), эмпатию (Milaniak et al., 2018; van Rijn et al., 2019; Taylor, Glen, 2020), стремление к справедливости (Fehr, Schmidt, 2006; van Doorn et al., 2019), потребность в соблюдении социальных норм (Niemi et al., 2017) и другое.

В процессе изучения готовности людей жертвовать своими ресурсами в пользу других были сформулированы две основные точки зрения, обосновывающие просоциальное поведение (Waytz et al., 2012). Согласно моделям поведенческой экономики и эволюционной биологии, люди проявляют щедрость для обеспечения собственной выгоды (Telzer et al., 2011), например, избегая общественного порицания или неприятных ощущений в ответ на страдания других (Cialdini et al., 1987). Также просоциальное поведение может являться действием, направленным на

соответствие социальным предпочтениям, что, по сути, является вознаграждением (Fehr, Camerer, 2007). Так, помощь близким людям или благотворительным организациям вызывает радость, то есть создает положительное подкрепление (Dunn et al., 2008; Fuligni, 2019; Armstrong-Carter et al., 2020).

Другая точка зрения связывает просоциальное поведение с альтруистическими побуждениями, вызванными эмпатией (Eisenberg, 2000; Batson, 2018; Farrelly, Bennett, 2021) или когнитивной оценкой субъективного опыта других, то есть с ментализацией (Waytz et al., 2012; Traverso et al., 2020; Olivo et al., 2021). Иными словами, люди распознают мысли, чувства и желания других (Batson, 1991), что мотивирует их на проявление альтруизма (Fletcher, Doebeli, 2009).

В контексте нейробиологических исследований процесса принятия решения о пожертвовании, каждая из описанных точек зрения находит свое подтверждение (FeldmanHall et al., 2015; Luo, 2018). Целью данного обзора является обобщение полученных ранее результатов и формирование целостного представления о мозговом обеспечении как альтруистических, так и эгоистических побуждений просоциального поведения.

### МОЗГОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ПОДКРЕПЛЕНИЯ ПРОСОЦИАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Процесс пожертвований в нейробиологии и нейроэкономике исследуется исходя из общей модели принятия решений, которая подразумевает присвоение определенной ценности каждому варианту решения, их сравнение и последующий выбор с позиции наибольшей ценности (Balleine et al., 2009). Субъективную ценность каждого варианта связывают с активацией вентральной медиальной префронтальной коры при решениях, связанных с однозначными первичными или вторичными вознаграждениями (Padoa-Schioppa, Assad, 2006; Hare et al., 2008). Это дает основания полагать, что эта область может также быть связана с решениями в ситуациях с менее очевидными выгодами, такими как социальные взаимодействия в рамках пожертвований в пользу нуждающихся.

Для проверки этой гипотезы Хэр и соавт. (Hare et al., 2010) провели исследование с применением метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), в

ходе которого испытуемые жертвовали выделенные им средства на нужды различных благотворительных организаций. Результаты эксперимента показали, что оксигенация крови в вентральной медиальной префронтальной коре коррелирует с субъективной ценностью добровольных пожертвований, что согласовывается с данными предыдущих исследований, связанных с оценкой ценности при принятии решений вне социального контекста (Padoa-Schioppa, Assad, 2006; Valentin et al., 2007), и подтверждает, что эта область является частью общей системы принятия решений, независимо от контекста.

Кроме того, было показано, что ожидание денежных и других выгод связано с увеличением активности прилежащего ядра и создает позитивный аффект. При этом ожидание денежных и прочих потерь повышает активность передней островковой доли, а также связанный с ней отрицательный аффект (Knutson, Greer, 2008; Insel, Somerville, 2018; Yun et al., 2022). Вместе с тем было показано, что индивидуальные различия в активности, связанной с положительным возбуждением, включая активацию прилежащего ядра, предсказывают добровольные пожертвования (Harbaugh et al., 2007, Hare et al., 2010). Это может являться нейробиологическим подтверждением поведенческих данных, согласно которым положительные эмоции, вызванные актом пожертвования, мотивируют людей на благотворительность для получения собственного удовольствия в виде “теплого свечения” (Andreoni, 1990; Ferguson, Lawrence, 2019) или ощущения счастья (Aknin, Whillans, 2021; Zheng et al., 2021).

Таким образом, наличие связи между счастьем и щедростью было показано на примере поведенческих и нейробиологических данных. Однако для определения точных мозговых механизмов этой связи потребовались дополнительные исследования. Было показано, что активация височно-теменного узла, области пересечения потоков обработки внимания, языка, памяти и социального познания (Filmer et al., 2019; Ding et al., 2020) связана также с проявлением щедрости (Morishima et al., 2012; Strombach et al., 2015; van der Groep et al., 2020; Brethel-Haurwitz et al., 2021). Основываясь на этих данных, Парк и коллеги (Park et al., 2017) провели исследование функциональной связности височно-теменного узла и вентрального полосатого тела, области, ассоциированной с ощущением счастья

(Knutson et al., 2001). В течение четырех недель испытуемые были обязаны тратить выделенный им бюджет либо на себя (контрольная группа), либо на нужды других (экспериментальная группа). После этого все испытуемые подверглись эксперименту с применением фМРТ, в котором они принимали самостоятельные решения о пожертвовании, проявляя разный уровень щедрости. Результаты показали наличие функциональной связности между височно-теменным узлом и вентральным полосатым телом при проявлении щедрости. Кроме того, испытуемые экспериментальной группы вели себя более щедро при принятии самостоятельных решений по сравнению с контрольной группой, что подтверждалось поведенческими данными и большей активацией височно-теменного узла и вентрального полосатого тела во время щедрого выбора.

Дополнительным вкладом в исследование положительного подкрепления щедрости является изучение мозговых основ идентифицируемой информации о нуждах жертвы. Женевский и коллеги показали, что при предъявлении фотографий детей-сирот испытуемые жертвовали больше, чем в условии, когда фотография нуждающегося ребенка не предъявлялась. В то же время увеличение активации областей, связанных с положительными эмоциями (в частности, прилежащего ядра), предсказывало готовность жертвовать больше (Genevsky et al., 2013).

Влияние дополнительной информации о нуждающемся на благотворительное поведение может дополнительно подтверждать вовлеченность областей мозга, участвующих в социальном познании, в процесс оценки субъективной ценности пожертвования. Поскольку пожертвования предполагают передачу собственных ресурсов на нужды других, то такие решения, вероятно, требуют переключения внимания с собственных потребностей и ощущений на оценку потребностей других (Nare et al., 2010), что в свою очередь может вызвать сопереживания, личный дистресс и последующее избегание за счет акта пожертвования.

Обобщая результаты исследований, можно сделать вывод, что процесс принятия решений о пожертвованиях схож с общей моделью принятия решений и подразумевает активацию вентральной медиальной префронтальной коры для оценки потенциальной ценности возможных вариантов. Вместе с тем наблюдается

активация области, ассоциированной с положительным аффектом (прилежащее ядро), что может подтверждать наличие эгоистических побуждений благотворительности. Однако просоциальное поведение является сложным психическим процессом, требующим внимания к состоянию и эмоциям других, что подтверждается активацией височно-теменного узла, области, участвующей в обработке социального контекста. Таким образом, для формирования более полного представления о мозговом обеспечении просоциального поведения дополнительно важно рассмотреть связь решений о пожертвовании и процессов социального познания, в частности, эмпатии и ментализации (“теории разума”).

### МОЗГОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЭМПАТИИ И МЕНТАЛИЗАЦИИ ПРИ ПОЖЕРТВОВАНИЯХ

Эмпатия и явление “эмпатической заботы” являются ключевыми в вопросах исследования просоциального поведения. Эмпатию относят к аффективному состоянию, которое может быть вызвано переживаниями фактического или предполагаемого эмоционального состояния другого человека (Zaki, 2019; Surguladze, Bergen-Cico, 2020). На нейробиологическом уровне эмпатия подтверждается перекрывающимися паттернами активации мозга, то есть испытуемые испытывают свои собственные эмоции и наблюдают те же эмоции у других, например, отвращение (Wicker et al., 2003) или боль (Singer et al., 2004; Benuzzi et al., 2018). При этом было показано, что переживание эмоционального состояния другого человека активирует области лимбической системы, такие как дорсальная передняя поясная кора, передняя островковая доля и вентральная медиальная префронтальная кора (Morelli et al., 2014).

Взаимосвязь восприятия чужой боли и эмпатии уже была достаточно хорошо изучена (Singer et al., 2004; Lamm et al., 2007; Timmers et al., 2018; Xiang et al., 2018), что позволяет применить эти данные в качестве основы для изучения связи эмпатии и просоциального поведения. Так, в своем исследовании Фельдманн Холл и коллеги (FeldmanHall et al., 2015) использовали задание “Боль против дохода” для того, чтобы оценить, насколько эмпатическая забота может быть эффективна в противовес собственной выгоде,

и какие мозговые механизмы в этом участвуют. В рамках эксперимента испытуемые получали денежные средства и должны были наблюдать через камеру за эмоциональными реакциями человека, которого били током. Испытуемые имели возможность выбирать — оставить все деньги себе или потратить их на облегчение страданий человека, за которым они наблюдали (т.е. уменьшить силу тока за определенную сумму). Результаты показали, что наблюдение за человеком, испытывающим боль, вызывало устойчивую двустороннюю активацию переднего островка и дорсальной передней поясной коры, что совпадает с ранее полученными данными (Singer et al., 2004; Fan et al., 2011). Также было показано, что активность вентральной области покрышки, подколенной передней поясной коры и хвостатого ядра у испытуемых с высоким уровнем эмпатии была связана с готовностью отдать деньги для облегчения страданий другого, что может говорить о том, что эти области регулируют эмпатически предвзятое просоциальное поведение даже в ситуациях, когда оно подразумевает личные затраты.

Дополнительное подтверждение наличия связи между активностью подколенной передней поясной коры и эмпатией было получено в исследовании просоциального обучения с применением фМРТ. В рамках эксперимента испытуемые выбирали между различными раздражителями, которые были или не были связаны с вознаграждением для них самих или для других людей. Результаты показали, что активность подколенной передней поясной коры ассоциирована с обучением только в просоциальном контексте, т.е. с выгодой для других. Кроме того, реакция этой области мозга была наиболее избирательной для просоциального обучения у людей с высоким уровнем эмпатии (Lockwood et al., 2016).

Другим аспектом социального познания, влияющего на просоциальное поведение, является процесс ментализации (“теория разума”), который также можно отнести к альтруистическим мотивам готовности жертвовать своими ресурсами в пользу других (Hare et al., 2010; Waytz et al., 2012; Tusche et al., 2016). Также, как и эмпатия, ментализация предполагает восприятие внутреннего состояния другого человека, однако не подразумевает аффективного участия, а включает только когнитивный процесс оценки и рассуждений об

убеждениях, намерениях и мыслях других людей (Frith, Frith, 2006).

Ряд исследований показал, что для ментализации характерна активация таких областей, как задняя верхняя височная борозда, височно-теменной узел, височный полюс и медиальная префронтальная кора (Frith, Frith, 2003; Bzdok et al., 2012; Schurz et al., 2021). Ментализацию и эмпатию часто объединяют в общий согласованный процесс социального познания (Lamm et al., 2011). Однако эти способности подразумевают включение независимых сетей мозга, что подтверждается данными о пациентах с расстройствами аутистического спектра. Например, у них часто наблюдается дефицит восприятия точки зрения другого (Hoffmann et al., 2016), но сохраняется эмпатия (Bird et al., 2010). В то же время при психопатии (Meffert et al., 2013) и синдроме гиперактивности (Abdel-Hamid et al., 2019) у пациентов может быть утрачена эмпатия без ущерба для процесса ментализации.

В контексте благотворительности мозговое обеспечение ментализации отличается от эмпатии, что было показано методом фМРТ с помощью различных экспериментальных парадигм. В частности, было выявлено, что активация переднего островка позволяла лучше прогнозировать пожертвования испытуемых, которые находились под сильным влиянием аффективных эмпатических реакций. Вместе с тем пожертвования, которые совершались под влиянием когнитивной оценки точки зрения, больше ассоциировались с активацией височно-теменного узла (Tusche et al., 2016). Эти данные позволяют сделать вывод, что эмпатия и ментализация в процессе принятия решения о пожертвовании могут быть функционально разделены. Также эти процессы могут отражать индивидуальную склонность участников благотворительности к аффективному восприятию нужд других или занимать более когнитивную позицию в подобных социальных взаимодействиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Просоциальное поведение является процессом социального взаимодействия, механизмы и мотивы которого полностью не изучены. При этом на готовность пожертвовать собственными ресурсами в пользу другого могут влиять как альтруистические, так и эгоистические мотивы. Каждая из этих точек

зрения находит свое подтверждение в поведенческих и нейробиологических исследованиях. Так, например, благотворительное поведение может быть направлено на получение собственной выгоды, быть проявлением эмпатической заботы или когнитивной оценки переживаний других.

Мозговое обеспечение процесса принятия решения о пожертвовании связано с активацией вентральной медиальной префронтальной коры независимо от мотивов пожертвований. Вместе с тем акт пожертвования может вызывать положительное подкрепление, возбуждая области мозга, связанные с удовольствием и позитивными эмоциями (прилежащее ядро и вентральное полосатое тело), что может говорить о наличии эгоистических предпосылок благотворительности. С другой стороны, жертвователю может сопереживать благополучателю пожертвования, то есть иметь альтруистические побуждения. В этом случае наблюдается возбуждение областей, связанных с собственным дистрессом и эмпатией (переднего островка, передней поясной коры и подколенной передней поясной коры). Кроме того, активация височно-теменного узла наблюдается как при наличии положительного подкрепления пожертвования, так и в случаях эмпатической заботы, что говорит о неотъемлемом участии социального познания, в частности, ментализации, в рамках благотворительного поведения.

Таким образом, на нейробиологическом уровне процесс принятия решения о пожертвовании обусловлен возбуждением областей мозга, связанных с определенными мотивами пожертвований. Во многом определяющим фактором в этом процессе являются индивидуальные особенности участников благотворительности. Для дальнейшего изучения просоциального поведения следует дифференцировать различные группы благотворителей, что позволит более точно определить мозговое обеспечение этого процесса.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена с использованием Уникальной научной установки НИУ ВШЭ «Автоматизированная система неинвазивной стимуляции мозга с возможностью синхронной регистрации биотоков мозга и отслеживания глазодвижения» при финансовой поддержке Правительства Российской Федерации, грант № 075-15-2021-673.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abdel-Hamid M., Niklewski F., Heßmann P., Guberina N., Kownatka M., Kraemer M., Scherbaum N., Dziobek I., Bartels C., Wiltfang J., Kis B.* (2019). Impaired empathy but no theory of mind deficits in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Brain and Behavior*. 2019. 9(10): e01401.
- Aknin L.B., Whillans A.V.* Helping and happiness: A review and guide for public policy. *Social Issues and Policy Review*, 2021. 15(1): 3–34.
- Andreoni J.* Impure altruism and donations to public goods: A theory of warm-glow giving. *The economic journal*. 1990. 100(401): 464–477.
- Armstrong-Carter E., Guassi Moreira J.F., Ivory S.L., Telzer E.H.* Daily links between helping behaviors and emotional well-being during late adolescence. *Journal of Research on Adolescence*, 2020. 30(4): 943–955.
- Balleine B.W., Daw N.D., O'Doherty J.P.* Multiple forms of value learning and the function of dopamine. *Neuroeconomics*. Academic Press. 2009. 367–387 pp.
- Batson C.D., Shaw L.L.* Evidence for altruism: Toward a pluralism of prosocial motives. *Psychological inquiry*. 1991. 2(2): 107–122.
- Batson C.D.* Empathy, altruism, and helping: Conceptual distinctions, empirical relations. In *Forms of Fellow Feeling: Empathy, Sympathy, Concern and Moral Agency*; *Roughley, N., Schramme, T.*, Eds. Cambridge University Press: Cambridge. 2018. 59–77.
- Benuzzi F., Lui F., Ardizzi M., Ambrosecchia M., Ballotta D., Righi S., Pagnoni G., Gallese V., Porro C.A.* Pain mirrors: neural correlates of observing self or others' facial expressions of pain. *Frontiers in Psychology*, 2018. 9: 1825.
- Bird G., Silani G., Brindley R., White S., Frith U., Singer T.* Empathic brain responses in insula are modulated by levels of alexithymia but not autism. *Brain*. 2010. 133(5): 1515–1525.
- Brethel-Haurwitz K.M., Oathes D.J., Kable J.W.* Causal role of the right temporoparietal junction in selfishness depends on the social partner. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2021: nsab136.
- Bzdok D., Schilbach L., Vogeley K., Schneider K., Laird A.R., Langner R., Eickhoff S.B.* Parsing the neural correlates of moral cognition: ALE meta-analysis on morality, theory of mind, and empathy. *Brain Structure and Function*. 2012. 217(4): 783–796.
- Cialdini R.B., Schaller M., Houlihan D., Arps K., Fultz J., Beaman A.L.* Empathy-based helping: Is it selflessly or selfishly motivated? *Journal of personality and social psychology*. 1987. 52(4): 749.
- Ding J., Martin R.C., Hamilton A.C., Schnur T.T.* Dissociation between frontal and temporal-parietal contributions to connected speech in acute stroke. *Brain*. 2020. 143(3): 862–876.

- Dunn E.W., Aknin L.B., Norton M.I. Spending money on others promotes happiness. *Science*. 2008. 319(5870): 1687–1688.
- Eisenberg N., Sadovsky A. Prosocial behavior, development of. *Encyclopedia of Applied Psychology*. Three-Volume Set. Elsevier Science Ltd. 2004. 137–141 pp.
- Eisenberg N. Emotion, regulation, and moral development. *Annual review of psychology*. 2000. 51(1): 665–697.
- Fan Y., Duncan N.W., de Greck M., Northoff G. Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011. 35(3): 903–911.
- Farrelly D., Bennett M. Empathy leads to increased online charitable behavior when time is the currency. *J. Community Appl. Soc. Psychol.* 2018. 28: 42–46.
- Fehr E., Schmidt K.M. The economics of fairness, reciprocity and altruism—experimental evidence and new theories. *Handbook of the economics of giving, altruism and reciprocity*. 2006. 1: 615–691.
- Fehr E., Camerer C.F. Social neuroeconomics: the neural circuitry of social preferences. *Trends in cognitive sciences*. 2007. 11(10): 419–427.
- FeldmanHall O., Dalgleish T., Evans D., Mobbs D. Empathic concern drives costly altruism. *Neuroimage*. 2015. 105: 347–356.
- Ferguson E., Lawrence C. Altruistic and warm-glow motivations: Differentiating first time from repeat donors. *TPM-Testing, Psychometrics, Methodology in Applied Psychology*, 2019. 26(4): 639–651.
- Filmer H.L., Fox A., Dux P.E. Causal evidence of right temporal parietal junction involvement in implicit Theory of Mind processing. *NeuroImage*. 2019. 196: 329–336.
- Fletcher J.A., Doebeli M. A simple and general explanation for the evolution of altruism. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2009. 276(1654): 13–19.
- Frith C.D., Frith U. The neural basis of mentalizing. *Neuron*. 2006. 50(4): 531–534.
- Frith U., Frith C.D. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. 2003. 358(1431): 459–473.
- Fuligni A.J. The need to contribute during adolescence. *Perspectives on Psychological Science*, 2019. 14: 331–343.
- Genevsky A., Västfjäll D., Slovic P., Knutson B. Neural underpinnings of the identifiable victim effect: Affect shifts preferences for giving. *Journal of Neuroscience*. 2013. 33(43): 1718–17196.
- Harbaugh W.T., Mayr U., Burghart D.R. Neural responses to taxation and voluntary giving reveal motives for charitable donations. *Science*. 2007. 316(5831): 1622–1625.
- Hare T.A., O’Doherty J., Camerer C.F., Schultz W., Rangel A. Dissociating the role of the orbitofrontal cortex and the striatum in the computation of goal values and prediction errors. *Journal of neuroscience*. 2008. 28(22): 5623–5630.
- Hare T.A., Camerer C.F., Knopfle D.T., O’Doherty J.P., Rangel A. Value computations in ventral medial prefrontal cortex during charitable decision making incorporate input from regions involved in social cognition. *Journal of Neuroscience*. 2010. 30(2): 583–590.
- Hoffmann F., Koehne S., Steinbeis N., Dziobek I., Singer T. Preserved self-other distinction during empathy in autism is linked to network integrity of right supramarginal gyrus. *Journal of autism and developmental disorders*. 2016. 46(2): 637–648.
- Insel C., Somerville L.H. Asymmetric neural tracking of gain and loss magnitude during adolescence. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2018. 13(8): 785–796.
- Knutson B., Adams C. M., Fong G.W., Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*. 2001. 21(16): RC159–RC159.
- Knutson B., Greer S.M. Anticipatory affect: neural correlates and consequences for choice. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2008. 363(1511): 3771–3786.
- Lamm C., Decety J., Singer T. Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage*. 2011. 54(3): 2492–2502.
- Lockwood P.L., Apps M.A., Valton V., Viding E., Roiser J.P. Neurocomputational mechanisms of prosocial learning and links to empathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016. 113(35): 9763–9768.
- Luo J. The neural basis of and a common neural circuitry in different types of pro-social behavior. *Frontiers in psychology*. 2018. (9): 859.
- Meffert H., Gazzola V., Den Boer J.A., Bartels A.A., Keysers C. Reduced spontaneous but relatively normal deliberate vicarious representations in psychopathy. *Brain*. 2013. 136(8): 2550–2562.
- Milaniak I., Wilczek-Rużyczka E., Przybyłowski P. Role of empathy and altruism in organ donation decisionmaking among nursing and paramedic students. *Transplantation proceedings*. 2018. 50(7): 1928–1932.
- Morelli S.A., Rameson L.T., Lieberman M.D. The neural components of empathy: predicting daily prosocial behavior. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2014. 9(1): 39–47.
- Morishima Y., Schunk D., Bruhin A., Ruff C.C., Fehr E. Linking brain structure and activation in temporoparietal junction to explain the neurobiology of human altruism. *Neuron*. 2012. 75(1): 73–79.

- Niemi L., Wasserman E., Young L. The behavioral and neural signatures of distinct conceptions of fairness. *Social neuroscience*. 2018. 13(4): 399–415.
- Olivo D., Di Ciano A., Mauro J., Giudetti L., Pampalona A., Kubera K.M., Hirjak D., Wolf R.C., Sambataro F. Neural Responses of Benefiting From the Prosocial Exchange: The Effect of Helping Behavior. *Frontiers in psychology*. 2021. 12: 513.
- Padilla-Walker L., Carlo G. Prosocial development: A multidimensional approach. New York: Oxford University Press, 2014. 504 pp.
- Padoa-Schioppa C., Assad J.A. Neurons in the orbitofrontal cortex encode economic value. *Nature*. 2006. 441(7090): 223–226.
- Park S.Q., Kahnt T., Dogan A., Strang S., Fehr E., Tobler P.N. A neural link between generosity and happiness. *Nature Communications*. 2017. 8(1): 1–10.
- Pfattheicher S., Nielsen Y.A., Thielmann I. Prosocial behavior and altruism: A review of concepts and definitions. *Current opinion in psychology*, 2022. 44: 124–129.
- Schurz M., Radua J., Tholen M.G., Maliske L., Margulies D.S., Mars R.B., Sallet J., Kanske P. Toward a hierarchical model of social cognition: A neuroimaging meta-analysis and integrative review of empathy and theory of mind. *Psychological Bulletin*. 2021. 147(3): 293.
- Singer T., Seymour B., O’Doherty J., Kaube H., Dolan R.J., Frith C.D. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*. 2004. 303(5661): 1157–1162.
- Strombach T., Weber B., Hangebrauk Z., Kenning P., Karipidis I.I., Tobler P.N., Kalenscher T. Social discounting involves modulation of neural value signals by temporoparietal junction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015. 112(5): 1619–1624.
- Surguladze S., Bergen-Cico D. Empathy in a broader context: development, mechanisms, remediation. *Frontiers in Psychiatry*. 2020. 11: 529.
- Taylor L.K., Glen C. From empathy to action: Can enhancing host-society children’s empathy promote positive attitudes and prosocial behaviour toward refugees? *Journal of Community & Applied Social Psychology*. 2020. 30(2): 214–226.
- Telzer E.H., Masten C.L., Berkman E.T., Lieberman M.D., Fuligni A.J. Neural regions associated with self control and mentalizing are recruited during prosocial behaviors towards the family. *NeuroImage*. 2011. 58(1): 242–249.
- Timmers I., Park A.L., Fischer M.D., Kronman C.A., Heathcote L.C., Hernandez J.M., Simons L.E. Is empathy for pain unique in its neural correlates? A meta-analysis of neuroimaging studies of empathy. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2018. 12: 289.
- Traverso L., Viterbori P., Usai M.C. Prosocial Behavior: The Role of Theory of Mind and Executive Functions. *Journal of Cognition and Development*. 2020. 21: 690–708.
- Tusche A., Bockler A., Kanske P., Trautwein F.M., Singer T. Decoding the charitable brain: empathy, perspective taking, and attention shifts differentially predict altruistic giving. *Journal of Neuroscience*. 2016. 36(17): 4719–4732.
- Valentin V.V., Dickinson A., O’Doherty J.P. Determining the neural substrates of goal-directed learning in the human brain. *Journal of Neuroscience*. 2007. 27(15): 4019–4026.
- van Doorn J., Zeelenberg M., Breugelmans S.M. Emotional experience and prosocial behavior in observers of unjust situations. *Applied Psychology in Criminal Justice*. 2019. 15(1): 41–59.
- van de Groep S., Zanolie K., Crone E.A. Familiarity and audience effects on giving: A functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2020. 32(8): 1577–1589.
- van Rijn J., Quiñones E.J., Barham B.L. Empathic concern for children and the gender-donations gap. *Journal of behavioral and experimental economics*. 2019. 82: 101462.
- Waytz A., Zaki J., Mitchell J.P. Response of dorsomedial prefrontal cortex predicts altruistic behavior. *Journal of Neuroscience*. 2012. 32(22): 7646–7650.
- Wicker B., Keysers C., Plailly J., Royet J.P., Gallese V., Rizzolatti G. Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*. 2003. 40(3): 655–664.
- Xiang Y., Wang Y., Gao S., Zhang X., Cui R. Neural mechanisms with respect to different paradigms and relevant regulatory factors in empathy for pain. *Frontiers in Neuroscience*. 2018. 12: 507.
- Yun J.Y., Lee Y.I., Park S., Choi J.M., Choi S.H., Jang J.H. Functional activation of insula and dorsal anterior cingulate for conflict control against larger monetary loss in young adults with sub-threshold depression: a preliminary study. *Scientific Reports*. 2022. 12(1): 1–13.
- Zaki J. *The War for Kindness: Building Empathy in a Fractured World*. New York: Crown Publishers. 2019. 261 pp.
- Zheng X., Chen J., Li Y. The association between charitable giving and happiness: Evidence from the Chinese General Social Survey. *Quality & Quantity*. 2021. 55(6): 2103–2138.

## **BRAIN CORRELATES OF DECISIONS TO DONATE WITH ALTRUISTIC AND EGOISTIC MOTIVES**

**A. Y. Shepelenko<sup>a, #</sup>, V. V. Kosonogov<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>*Institute for Cognitive Neuroscience, HSE University, Moscow, Russia*

<sup>#</sup>*e-mail: shepelenko.a.yu@gmail.com*

Prosocial behavior is a complex process of social interaction, the brain support of which has not been fully studied. There are two main groups of factors that encourage people to give their resources for the benefit of others – altruistic and egoistic. Regardless of the motives of donations, the ventral medial prefrontal cortex is activated during the donation decision. In addition, the temporoparietal junction provides both positive reinforcement of donation and empathic concern, which reflects the importance of theory of mind in charitable behavior. Moreover, in cases of egoistic motives of charity, there is also activation of the brain areas associated with pleasure and positive emotions (nucleus accumbens and ventral striatum). On the other hand, the donor can empathize with the beneficiary, that is, have altruistic motives, which are associated with the involvement of the anterior insula, anterior cingulate cortex and popliteal anterior cingulate cortex. This review highlights the neurobiological mechanisms associated with the donation process based on both altruistic and egoistic motives.

*Keywords:* prosocial behavior, donations, brain, charity, fMRI, review, empathy, theory of mind



УДК 159.91

*Мы не всегда выбираем то, что мы хотим,  
но всегда делаем то, что мы выбираем  
(Леонтьев и др., 2015).*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ КОГНИТИВНОГО ДИССОНАНСА ПРИ ПРИНЯТИИ РЕШЕНИЙ

© 2022 г. А. Г. Давыдова<sup>1</sup>, \*, Ю. П. Шеронова<sup>1</sup>, В. В. Косоногов<sup>1</sup>,  
А. Н. Шестакова<sup>1</sup>, В. А. Ключарев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт Когнитивных Нейронаук, НИУ Высшая школа экономики, Москва, Россия

\*e-mail: agdavydova@edu.hse.ru

Поступила в редакцию 15.03.2022 г.

После доработки 08.05.2022 г.

Принята к публикации 27.06.2022 г.

Теория когнитивного диссонанса (КД) тесно связана с исследованием процесса принятия сложных решений. В частности, КД проявляется в рамках “парадигмы свободного выбора” в переоценке альтернатив в результате выбора между двумя схожими альтернативами как следствие мотивации уменьшить внутренний конфликт. Механизмы КД связывают с активностью задней медиальной и дорсолатеральной префронтальной коры, прилежащего ядра и задней поясной коры, взаимосвязь которых по-разному интерпретируют по результатам нейровизуализационных и стимуляционных исследований. Одним из ключевых и до сих пор не решенных вопросов понимания механизмов КД является нейхронометрия его возникновения, раскрытие которой возможно с помощью методов транскраниальной магнитной и электрической стимуляции (ТМС и ТЭС). Раскрытие временной последовательности нейрональных механизмов КД позволит не только прояснить фундаментальную природу принятия сложных решений, но и эффективнее манипулировать данными механизмами в различных прикладных задачах. Однако ТМС и ТЭС протоколы влияния на КД различаются такими параметрами, как мишень, момент, частота, сила стимуляции, контрольные условия, что не позволяет напрямую сравнивать результаты исследований. В данном обзоре мы приводим результаты анализа стимуляционных исследований КД с целью выявить временные закономерности влияния стимуляции на изменение предпочтений в результате КД.

*Ключевые слова:* когнитивный диссонанс, расхождение альтернатив, ТМС, ТЭС, медиальная префронтальная кора, дорсолатеральная префронтальная кора

DOI: 10.31857/S0044467722050057

### ВВЕДЕНИЕ

Психологи давно заметили, что выбор человека не всегда согласован с его поступками. Более того, было также показано, что поступки человека могут влиять на его последующий выбор. Это и было положено в основу теории когнитивного диссонанса (КД). В наши дни она имеет как фундаментальное, так и прикладное значение в изучении природы сложных решений в норме и при патологиях.

Леон Фестингер (Festinger, 1957) предположил, что конфликт между “когнициями”, включая конфликт при сложном выборе, вызывает внутренний дискомфорт, который ведет к возможным изменениям в поведении, предпочтениях или аттитюдах с целью снизить данное авersive состояние. Теория объясняет ряд феноменов, включая процессы рационализации, поведение людей при различных видах зависимостей и другие, поэтому понимание природы КД чрезвычайно ак-

туально. Российские авторы значительно развили понимание психологических основ выбора, в частности были сформулированы ключевая идея о большей важности того, как субъект выбирает, чем того, что он выбирает, и положение о субъективном конструировании выбора (Леонтьев и др., 2015). Важна роль Ю. Козелецкого (Козелецкий, 1979), выделившего стадии принятия решений. Примечательна гипотеза обратимости Т. Корниловой (Корнилова, 2003), согласно которой выбор совершается, пока альтернативы субъективно обратимы для человека, принимающего решение. Иными словами, осознание необратимости альтернативы означает ее окончательное принятие или отказ от принятия.

Однако нейрофизиологические основы данного феномена остаются не до конца раскрытыми. В целом, данные когнитивной и социальной нейронауки свидетельствуют о том, что активность задней медиальной префронтальной коры (medial prefrontal cortex, МПФК), дорсолатеральной префронтальной коры (dorsolateral prefrontal cortex, ДЛПФК), прилежащего ядра и задней поясной коры (posterior cingulate cortex, ЗПК) лежит в основе изменения предпочтений в результате КД, возникшего в процессе принятия решений (Di Martino et al., 2008; Izuma et al., 2010; Izuma et al., 2015). Однако в предыдущих исследованиях не был предложен однозначный нейрокognитивный механизм (модель) КД.

Многие нейровизуализационные исследования свидетельствуют о ключевой роли прилежащего ядра, через которое взаимосвязаны задняя МПФК, ДЛПФК и ЗПК (Di Martino et al., 2008). В наших предыдущих работах, включая электроэнцефалографическое исследование КД (Colosio et al., 2017), было показано, что в рамках парадигмы свободного выбора сложные решения приводят к КД, который активирует МПФК в соответствии с механизмом генерации ошибки предсказания при обучении с подкреплением. На основании этого и других исследований (Colosio et al., 2018) мы предположили, что изменение предпочтений в ходе обработки внутреннего конфликта может происходить в соответствии со следующим механизмом: (а) задняя МПФК идентифицирует внутренний конфликт во время сложного выбора; (б) ДЛПФК реализует когнитивный контроль в целях изменения предпочтений и редуцирования КД; (в) прилежащее ядро кодирует предпочтения и запускает обучающий

сигнал, который является ключевым для модификации предпочтений и обоснования выбора; (г) ЗПК обеспечивает закрепление измененных предпочтений на длительный срок. В целях разработки и уточнения предложенной модели изменения предпочтений дальнейшим исследователям КД следует учитывать необходимость интеграции различных методов нейровизуализации.

Методы стимуляции позволяют раскрыть нейрохронометрию механизма возникновения КД в процессе принятия решений – понять время и очередность развития нейрофизиологических коррелятов возникновения внутреннего конфликта и последующих изменений в поведении и предпочтениях.

Целью данного обзора является выявление возможностей установления каузальной связи КД и его нейрональных коррелятов, особенностей временной динамики данных коррелятов, а также возможностей влияния на механизмы возникновения и последующего снижения КД с помощью методов транскраниальной стимуляции мозга. В этой связи мы сфокусировались на нескольких задачах обзора:

1) проанализировать, насколько существующие парадигмы исследования КД позволяют в экспериментальных условиях оценить психофизиологические механизмы КД и количественно измерить чистый эффект КД (см. раздел 2. Теоретические основы исследований внутреннего конфликта при принятии решений);

2) оценить результаты нейровизуализационных и стимуляционных исследований КД с точки зрения понимания того, какую функцию выполняют различные зоны мозга в процессе возникновения и снижения внутреннего конфликта (см. раздел 3. Области мозга, вовлеченные в процесс обработки внутреннего конфликта);

3) сравнить эффективность использования различных параметров протоколов стимуляции с целью повлиять на процесс развития КД (см. раздел 4. Анализ протоколов стимуляционных исследований внутреннего конфликта);

4) оценить, в какой момент парадигмы свободного выбора исследователям удалось эффективно повлиять на нейрофизиологические корреляты КД (см. раздел 5. Результаты влияния на эффект когнитивного диссонанса

при применении различных протоколов стимуляции).

В целом подобный подход позволит прояснить нейхронометрию КД.

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ВНУТРЕННЕГО КОНФЛИКТА ПРИ ПРИНЯТИИ РЕШЕНИЙ

### *Теория когнитивного диссонанса*

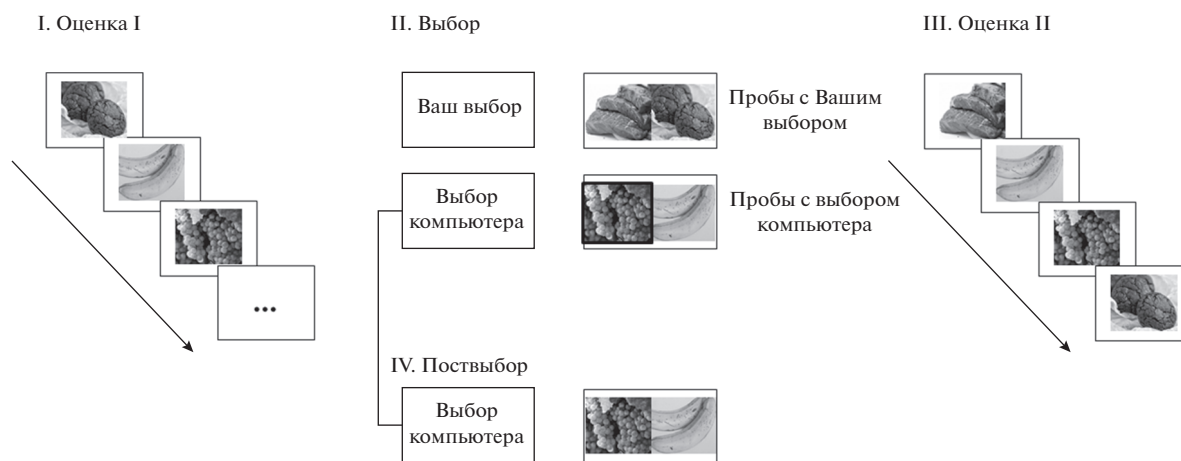
Теория КД, созданная социальным психологом Леоном Фестингером (Festinger, 1957), объясняет последствия совершения сложного выбора, вызывающего внутренний дискомфорт. Человек стремится редуцировать или нивелировать несоответствие между личностно значимыми установками (определенное автором как диссонанс) и, соответственно, снизить или полностью избавиться от внутреннего дискомфорта. Для этого он может привести в соответствие диссонирующие взгляды или достичь консонанса, прежде всего, с помощью оправдания собственного выбора и убеждения себя в его правильности. Описание психологических механизмов возникновения внутреннего конфликта и связанного с ним негативного эмоционального состояния потребовало объяснения нейробиологического механизма такой рационализации – изменения привлекательности альтернатив вследствие сложного выбора (снижения значимости отвергнутой опции и усиления привлекательности выбранной). Прояснение нейробиологических механизмов КД требует как релевантной поведенческой парадигмы, так и соответствующего нейрофизиологического метода. В данном разделе статьи приведён анализ парадигмы свободного выбора и ее версий.

### *Модифицированная парадигма свободного выбора*

Парадигма свободного выбора была разработана Дж.В. Бремом (Brehm, 1956), который предлагал участникам выбирать между равно привлекательными для них альтернативами. Согласно результатам исследования, принятие решений в пользу одной из альтернатив приводило к последующей девальвации невыбранной опции и увеличению привлекательности выбранной – к так называемому расхождению альтернатив. Такие изменения предпочтений обнаруживались благодаря

следующему этапу парадигмы – повторной оценке тех же альтернатив, которые были предъявлены на стадии выбора. Исследования с использованием парадигмы свободного выбора неоднократно демонстрировали влияние выбора (рационализации) на переоценку альтернатив.

Однако сравнительно недавно К. Чен и Дж. Ризен (Chen, Risen, 2010) подвергли критике традиционную “парадигму свободного выбора”, разработанную Дж.В. Бремом. Основанием критики послужило выявление артефакта, который возникает при повторной оценке опций. Исследователи показали, что повторная оценка находится под влиянием “скрытых” предпочтений участников, которые невозможно абсолютно точно оценить в ходе предварительной оценки опций. В целях более точного измерения расхождения альтернатив, обусловленного исключительно разрешением внутреннего конфликта, авторы предложили модифицированную парадигму свободного выбора (rate-rate-choose paradigm). В рамках данной парадигмы сначала участникам предлагается (1) оценить объекты (опции – товары, изображения или другие объекты) с целью выяснить предпочтения (сессия “Первая оценка”), (2) затем в специально подобранных парах выбрать наиболее предпочтительный объект (сессия “Выбор”), (3) после чего повторно оценить привлекательность объекта (сессия “Повторная оценка”). При этом пары стимулов для второй сессии (“Выбор”) формируются, исходя из разницы в оценках двух объектов. Выбор между парой высоко предпочитаемых объектов, оцененных равным или почти равным образом, представляет собой “сложный выбор”. Согласно теории КД, “сложный выбор” должен вызвать максимальный внутренний конфликт, разрешение которого приводит к расхождению альтернатив. Между тем выбор между объектами с сильно различающимися оценками представляет собой простой выбор, не вызывающий КД. В контрольном условии предлагается вначале также оценить объекты (“Первая оценка”), затем участники повторно оценивают первоначально предъявленные стимулы (“Повторная оценка”) и лишь после этого совершают выбор между парами стимулов (“Поствыбор”), привлекательность которых была оценена ранее два раза подряд. Соответственно, сравнение степени расхождения альтернатив в контрольном и экспериментальном условиях



**Рис. 1.** I. Во время задания “Оценка I” участники оценивали продукты, представленные на экране в течение 3 сек. II. Далее, во время задания “Выбор” в пробах с “самостоятельным выбором” испытуемые свободно выбирали один из двух продуктов (пробы со “сложным” выбором вызывали сильный КД, пробы с “простым” выбором – слабый). В пробах с “выбором компьютера” испытуемые должны были выбрать тот продукт, который был выбран вычислительным алгоритмом (выделен жирной рамкой). III. В задании “Оценка II” участники снова оценивали те же продукты. Участникам напоминали об их выборе (если он был) во время задания “Выбор” (например, “Вы не выбрали эту опцию”). IV. Во время контрольного задания “Поствыбор” участники выбирали продукты из пар, которые были представлены в предыдущих пробах в качестве проб с “выбором компьютера”.

**Fig. 1.** I. During the first rating task participants evaluated products presented during 3 seconds on the screen. II. Further, during the choice task subjects chose one of two products in self-trials (self-difficult trials induced the strong cognitive dissonance, while the self-easy trials evoked the weak one). In computer trials subjects had to choose the item chosen by the computational algorithm (highlighted by the bold frame). III. In the second rating task participants evaluated the same items again. Reminders about participants’ choice during the choice session were presented on the screen (e.g., “You did not chose this option”). IV. During the control Post-ex Choice task participants chose products from pairs, which were presented in the previous computer trials.

демонстрирует влияние артефакта повторного измерения. Исследования в рамках модифицированной парадигмы свободного выбора показали большее расхождение альтернатив в экспериментальном условии по сравнению с контрольным. Это подтверждает наличие механизма разрешения внутреннего конфликта, который приводит к изменению предпочтений (Chen, Risen, 2010; Izuma et al., 2010; Sharot et al., 2012; Colosio et al., 2017). В нашем исследовании (Colosio et al., 2017), реализованном в рамках модифицированной парадигмы свободного выбора, участникам было необходимо оценить изображения продуктов питания по 8-балльной шкале, затем выбрать между двумя изображениями продуктов питания, предъявленными на первом этапе (при этом в части проб выбор совершал компьютер, и участнику было необходимо подтвердить выбор). Затем участники вновь оценивали сходный набор изображений, а на последнем этапе “Поствыбора” им предлагалось выбрать между изображениями, выбор между которыми на первом этапе был совершен компьюте-

ром. Во время первой сессии выбора изображения были поделены на пары с минимальной разницей в оценке, выбор между которыми вызывает сильный КД, и на те, выбор между которыми в силу большой разницы в оценке не вызывает или вызывает минимальный внутренний конфликт. Пары, выбор между которыми был сделан компьютером, относились к категории “сложного выбора”, соответственно, во время этапа “Поствыбора” участники испытывали сильный КД (см. рис. 1).

Измененная парадигма широко используется при изучении изменения предпочтений в ходе сложного выбора (Izuma et al., 2010; Sharot et al., 2012; Mengarelli et al., 2015; Colosio et al., 2017).

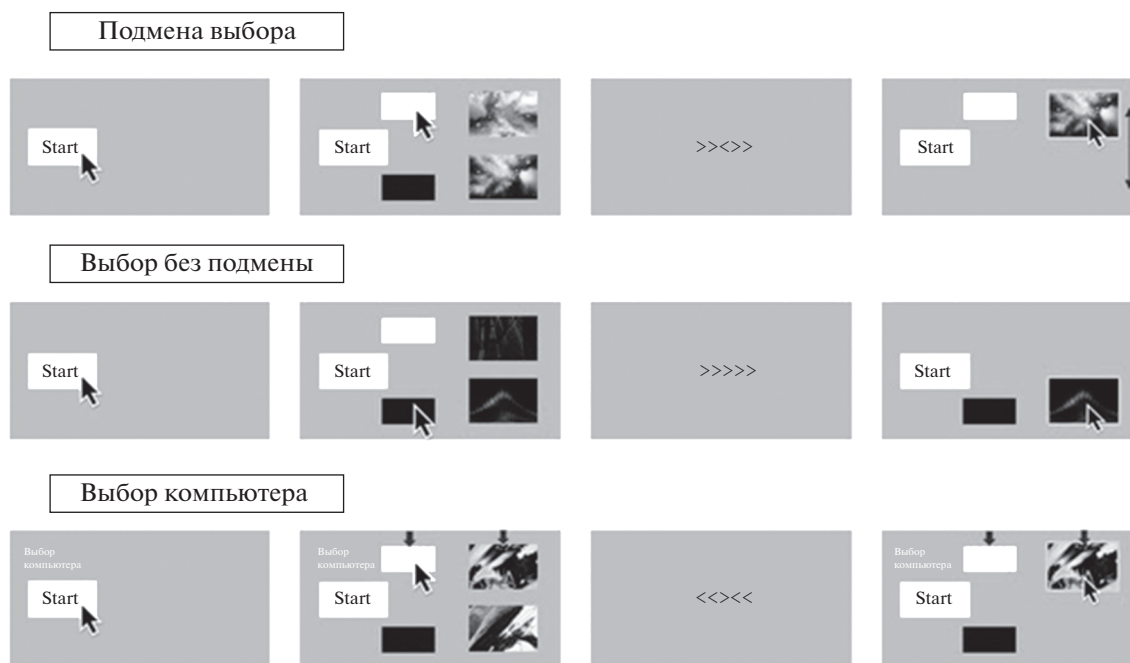
#### *Парадигма слепого выбора*

Интерпретация результатов предыдущих исследований КД, по мнению многих авторов (Izuma et al., 2015), осложняется наличием артефакта, на наличие которого указывают К. Чен и Дж. Ризен (Chen, Risen, 2010).

Исследователи показали, что повторная оценка находится под влиянием “скрытых” предпочтений участников, которые невозможно абсолютно точно оценить в ходе предварительной оценки опций. Поэтому ученые предложили альтернативную парадигму – парадигму слепого выбора (Egan et al., 2010). Основное отличие парадигмы слепого выбора от парадигмы свободного выбора состоит в том, что выбор участника либо подменяется экспериментатором (см. подробнее далее), либо выбор участника случайный в силу одинаковости предъявляемых стимулов или кратковременности их предъявления, что не позволяет ни воспринять, ни запомнить сделанный выбор. Таким образом, участник выбирает “вслепую”, то есть либо не осознавая свой выбор, либо ориентируясь на чужой выбор. При этом из-за особенностей экспериментальной парадигмы участник не понимает, что на самом деле его выбор был случайным или выбранные опции подменили. Так, в исследовании КД у детей и обезьян (Egan et al., 2010) участники экспериментов, не зная о сходстве стимулов, сначала совершали выбор (выбор 1) между двумя равно предпочитаемыми объектами, после чего выбирали (выбор 2) между отвергнутой опцией и третьим объектом, также первоначально предпочитаемым на одном уровне с первыми двумя объектами. Контрольная группа осуществляла только выбор 2 в отсутствие выбора 1. В результате в экспериментальной группе наблюдалось обесценивание отвергнутой опции (в ходе второй сессии выбора дети и обезьяны значимо предпочитали третий объект), тогда как в контрольной группе результаты выбора были случайными. Данную парадигму КД использовали также в исследованиях КД у взрослых. Например, Т. Шарот и соавт. (Sharot et al., 2010) предлагали участникам выбрать между стимулами, представляющими собой названия курортных мест. Стимулы предъявлялись в течение 2 мс, и в реальности вместо названий курортов участникам показывали бессмысленный набор букв (участники не имели возможности воспринять предъявляемые стимулы в силу очень короткого периода предъявления). В экспериментальной группе наблюдалось обесценивание отвергнутой опции, в отличие от контрольной, где первый выбор совершал компьютер, что отражает наличие чистого влияния сложного выбора на расхождение альтернатив.

Популярным вариантом парадигмы слепого выбора является незаметная подмена выбора участника. В этом случае участник уверен в том, что его выбор был осознанным и напрямую зависит от его предпочтений (Johansson et al., 2012). Данный подход использовался в исследовании роли задней МПФК в расхождении альтернатив в результате принятия сложного решения в группе К. Изума (Izuma et al., 2015). В данном исследовании в качестве стимулов были выбраны 50 абстрактных изображений. Они были заранее поделены на 25 пар в соответствии со следующими критериями: 1) изображения должны быть достаточно схожими, чтобы участник эксперимента не заметил подмену выбора после отвлекающего задания; 2) изображения должны в достаточной степени отличаться, чтобы при сравнении пары стимулов участник эксперимента осознанно сделал выбор в пользу одного из изображений, а не совершил случайный выбор в силу отсутствия различия в предпочтениях. Как и в традиционной парадигме, на первом этапе испытуемые оценивали привлекательность изображений. После первой оценки стимулов пары изображений были автоматически распределены на 4 группы: 1) пробы, в которых выбор участника не подменялся (5 пар), 2) пробы, в которых выбор участника подменялся (5 пар); 3) пробы, в которых выбор совершал компьютер (5 пар); 4) прочие контрольные пробы (10 пар). В соответствии с алгоритмом распределения стимулов пары с большей разницей в первоначальной оценке преимущественно были отнесены к первым 3 группам. Далее, во время сессии выбора участник выбирал наиболее привлекательное изображение, а затем выполнял отвлекающую задачу. После этого на экране появлялось истинное изображение, которое было выбрано участником или “подмененное” изображение, которое не было выбрано участником, причем расположение выбранного стимула было изменено так, чтобы заставить участника поверить, что на экране представлен реально выбранный им объект (см. более подробно рис. 2).

Таким образом, необходимо отметить несколько важных характеристик механизма развития КД при принятии решений. Во-первых, возникновение диссоциирующих установок сопряжено с появлением психологического дискомфорта, который и порождает дальнейшее стремление привести проти-



**Рис. 2.** Иллюстрация трех типов проб в ходе сессии выбора: 1) подмена выбора, 2) выбор без подмены, 3) выбор компьютера. Во время сессии выбора участник сначала выбирал более привлекательное изображение, затем выполнял отвлекающую фланговую задачу, после чего на экране оставалось изображение, которое было либо выбрано участником (1 группа), либо не было выбрано участником, но расположение выбранного стимула было изменено, чтобы заставить участника поверить, что на экране представлен реально выбранный им объект (2 группа), либо выбор был совершен компьютером (3 группа). Во всех типах проб выбор необходимо было подтвердить.

**Fig. 2.** Illustration of three trial types during the choice session: 1) choice switch, 2) choice without switch, 3) computer choice. In the choice task a participant firstly chooses the more attractive picture, then he executes a distracting Flanker task. Afterwards, either a chosen picture (first group), or an unpreferred image, the position of which was substituted to make a participant believe that he indeed chose the shown picture (second group), or the computer made the choice (third group), was shown on the screen. In all trial types participants have to confirm their choice.

воречивые установки в соответствии друг другу. Во-вторых, несмотря на то, что теория КД предполагает необходимость личностной значимости конфликта, экспериментально внутренний конфликт при принятии решения регулярно наблюдался в ситуациях, не представляющих личностной значимости для участника. То есть сам факт выбора между любыми равно предпочитаемыми опциями вызывает стремление к “рационализации” совершенного выбора, что подразумевает возникновение конфликта на неосознаваемом уровне. В-третьих, существует несколько механизмов снижения или избегания внутреннего конфликта, основным из которых является приведение своих взглядов или предпочтений в соответствие с принятым решением, что оказалось возможно количественно измерить с помощью модификации парадигмы свободного выбора.

## ОБЛАСТИ МОЗГА, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В ПРОЦЕСС ОБРАБОТКИ ВНУТРЕННЕГО КОНФЛИКТА

### *Медialьная префронтальная кора (МПФК)*

Согласно многим исследованиям, МПФК активируется при задачах, которые вызывают конфликт, а именно при классической задаче Струпа и фланговой задаче (Botvinick et al., 2001). Также активность МПФК связывают с мониторингом деятельности и возникновением негативной обратной связи в связи с обнаружением ошибки (Colosio et al., 2018). Одна из ключевых моделей КД – модель ориентации на действие (“action-based model”) – предполагает, что роль задней МПФК состоит в выявлении внутренних конфликтов и уменьшении влияния КД (Harmon-Jones et al., 2009). Кроме того, задняя МПФК вовлечена в процесс генерации ошибки предсказания при обучении с подкреплением, когда результат действия отличается от ожидаемого (Colosio

et al., 2018). В исследовании нашей группы мы также показали, что изменение предпочтений в результате КД зависит от динамики нейронов задней МПФК в состоянии покоя (Colosio et al., 2017).

#### *Дорсолатеральная префронтальная кора*

По данным исследований в области когнитивной и социальной нейронаук, ДЛПФК играет важную роль в процессе изменения предпочтений в результате сложного выбора, однако в научном сообществе еще не достигнут консенсус относительно того, на какой именно этап изменения предпочтений влияет данная область мозга.

Существуют предположения, что ДЛПФК отвечает за реализацию когнитивного контроля во время принятия решений (Miller, Cohen, 2001). Однако также исследуется роль ДЛПФК в процессе рационализации выбора в состоянии КД (Mengarelli et al., 2015; Qin et al., 2011; Voigt et al., 2019). Так, согласно исследованиям, мозговая активность во фронтальных областях головного мозга может предсказывать индивидуальные различия в степени расхождения альтернатив в результате сложного выбора (Qin et al., 2011). Примечательно также исследование 2008 года под авторством Э. Хармона-Джонса (Harmon-Jones et al., 2008), в котором ему удалось значительно уменьшить изменение предпочтений в ходе сложного выбора, подавляя активность левой ДЛПФК с помощью тренировок с использованием ЭЭГ и биологической обратной связи. Подобный же эффект был достигнут в эксперименте Ф. Менгарелли (Mengarelli et al., 2015), в котором с помощью катодной ТЭС постоянным током левой ДЛПФК получилось уменьшить эффект расхождения альтернатив. При этом аналогичная стимуляция правой ДЛПФК подобного эффекта не дает. Кроме того, исследование с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) показало (Voigt et al., 2020), что активация левой ДЛПФК позволяет предсказать появление последующего эффекта изменения предпочтений.

Тем не менее, не стоит также забывать о другом исследовании Э. Хармона-Джонса (Harmon-Jones et al., 2011), в котором он предполагает, что ДЛПФК не связана с КД напрямую, а ее активность может повышаться независимо от наличия КД, чтобы обеспечить приверженность выбранному плану действий.

Также есть предположения, что ДЛПФК является частью более общих механизмов когнитивного контроля (Izuma et al., 2015).

#### *Прилежащее ядро*

Прилежащее ядро является важной частью системы вознаграждения и связано непосредственно с ожиданием награды. Кроме того, прилежащее ядро играет ключевую роль при выборе модели поведения в силу того, что интегрирует когнитивную и аффективную информацию, которая обрабатывается в области фронтальной и височной коры головного мозга (Floresco, 2015).

В исследованиях расхождения альтернатив прилежащее ядро также является одной из областей, которая возбуждается во время принятия сложных решений (Izuma et al., 2010; Kitayama et al., 2013). При этом важно заметить, что активность прилежащего ядра не только коррелирует с изменением предпочтений в результате сложного выбора, но и позволяет предсказать расхождение альтернатив. Более того, изменение активности прилежащего ядра для отвергнутых опций меньше, чем для выбранных опций.

Принимая во внимание связь активности прилежащего ядра с ожиданием награды (Knutson et al., 2009), стоит упомянуть, как может быть связано ожидание вознаграждения и совершение выбора при отсутствии очевидной награды. Так, например, Ш. Китаяма в своем исследовании (Kitayama et al., 2013) предполагает, что изменение предпочтений возникает, когда во время принятия решения участник ищет положительные характеристики среди опций, между которыми выбирает, идентифицирует их и успешно связывает с определенными аспектами своей личности. Также, по мнению Ш. Китаямы, успешный поиск характеристик, которые одновременно и уникальны для одной из опций, и релевантны именно для данной личности, может продуцировать стойкое ожидание награды, которая, вероятно, возникнет как результат данного выбора. В том же исследовании Ш. Китаяма обнаруживает положительную корреляцию между усилением предпочтений для выбранных опций и активностью прилежащего ядра.

Несмотря на проведенные исследования, все еще не ясно, на каком именно этапе изменения предпочтений задействовано прилежащее ядро. Чтобы найти ответ на этот во-

прос, необходимо множество дополнительных исследований.

### *Задняя поясная кора*

ЗПК связана со множеством когнитивных функций. Как и ДЛПФК, она задействована в процессе когнитивного контроля (Leech et al., 2011). Кроме того, в ряде экспериментов было показано, что ЗПК участвует в кодировании эмоциональных воспоминаний (Maddock et al., 2001), а также извлечении информации из памяти и планировании (Vann et al., 2009). Ряд других исследований также показал, что ЗПК задействована в детекции изменений в окружающей среде и мотивировании последующих изменений в поведении (Pearson et al., 2011), а также в контроле баланса между внешним и внутренним вниманием (Leech, Sharp, 2014).

В исследованиях расхождения альтернатив выдвигаются предположения, что ЗПК может играть центральную роль в регулировании предпочтений. Обнаружена позитивная корреляция между активностью ЗПК и восприятием желанности объектов (Kawabata, Zeki, 2008). Исследования с использованием фМРТ фиксируют значительную активность ЗПК как в процессе принятия сложных решений (Kitayama et al., 2013; Qin et al., 2011; Tompson et al., 2016), так и после сложного выбора (Izuma et al., 2010).

## АНАЛИЗ ПРОТОКОЛОВ СТИМУЛЯЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВНУТРЕННЕГО КОНФЛИКТА

Для раскрытия нейрохронометрии развития внутреннего конфликта требуется соответствующий нейрофизиологический инструмент, такой как транскраниальная стимуляция. В рамках обзора использования методов транскраниальной стимуляции мозга для изучения механизмов внутреннего конфликта в процессе принятия решений мы сфокусируемся на протоколах транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) и транскраниальной электрической стимуляции (ТЭС).

ТМС — это метод неинвазивной стимуляции мозга, особенность которого состоит в том, что стимуляционная катушка, расположенная на голове испытуемого, является генератором переменного магнитного поля (до 2 Тесла), которое создает электрический ток,

способный деполяризовать или гиперполяризовать нейроны в стимулируемой зоне мозга. ТЭС также является методом неинвазивной транскраниальной стимуляции, который предполагает слабое электрическое воздействие (0.5–2 мА) постоянным (ТСПоТ, tDCS) или переменным (ТСПеТ, tACS) током через 2 электрода, один из которых является стимулирующим, а второй — референтным (при биполярном монтаже размещается над нетаргетируемой зоной мозга, при униполярном монтаже — не на голове).

Далее, мы оценим протоколы ТМС и ТЭС, а именно такие характеристики, как время, частота и сила стимуляции, контрольные условия, зоны мозга — мишени стимуляции, а также проанализируем механизм развития когнитивного конфликта, на который было осуществлено воздействие. Исходя из особенностей методологии нейрохронометрических исследований, рекомендуется применять ТМС как более фокальный метод с точки зрения пространственных и временных характеристик.

Для определения последовательности нейрофизиологических процессов при развитии внутреннего конфликта методами стимуляции мозга требуется определить (i) стимулируемую зону мозга, (ii) момент стимуляции относительно предъявления стимулов, (iii) контрольные условия, (iv) мишень — точку стимуляции, (v) силу стимуляции, (vi) частоту и длительность стимуляции.

### *Стимулируемая зона мозга — мишень стимуляции*

Целый ряд областей мозга связан с различными компонентами развития внутреннего конфликта (см. Colosio et al., 2017, 2018): задняя поясная извилина, прилежащее ядро и передняя островковая зона (расположенные не на поверхности головного мозга), а также задняя МПФК и ДЛПФК. Глубокие области мозга недоступны для ТЭС и ТМС, поэтому основной мишенью стимуляционных исследований внутреннего конфликта являются ЗПК и ДЛПФК (см. рис. 3). Стимуляция данных областей влияет на такие механизмы, как мониторинг результатов деятельности, детекция ошибок, а также общий когнитивный контроль и нивелирование когнитивных конфликтов (Colosio et al., 2018).



### *Момент стимуляции относительно предъявления стимулов*

В силу того, что нет однозначного понимания длительности воздействия ТМС и в особенности ТЭС на активность мозга при тех или иных параметрах длительности, частоты и силы стимуляции, стимуляционные исследования не могут однозначно подтвердить точную нейхронометрию развития КД. Большинство протоколов стимуляции, применяемых при изучении КД, предполагают стимуляцию сразу после стадии выбора (см. рис. 1, т.е. сразу же после стадии II. Выбор) и перед началом повторной оценки (Izuma et al., 2015; Mengarelli et al., 2015). Тем не менее, в некоторых поведенческих, нейровизуализационных и стимуляционных исследованиях авторы исследуют развитие КД в момент принятия решений (Kitayama et al., 2013; Colosio et al., 2018; Voigt et al., 2019; Lee, Daunizeau, 2020). Однако 20-минутная ТЭС на уровне 1.5 мА, предваряющая стадию выбора, может сохранить воздействие также на стадии повторной оценки, так как в некоторых исследованиях эффект модуляции возбудимости МПФК был зафиксирован через несколько часов после стимуляции (Nitsche, Paulus, 2001; Nitsche et al., 2003; Reinhart, Woodman, 2014). Кроме того, стимуляция может повлиять не на процесс детекции и разрешения внутреннего конфликта, а на другие когнитивные процессы, например, на улучшение восприятия собственных предпочтений. Так, согласно некоторым исследованиям, задняя МПФК вовлечена в определение личностной значимости происходящего (Johnson et al., 2002; Northoff et al., 2006). До настоящего момента, по нашим сведениям, ни одно из исследований не фокусировалось на стимуляции в разные моменты парадигмы свободного выбора для прояснения нейхронометрии процесса. Таким образом, в дальнейших исследованиях требуется провести ТМС в течение разных стадий парадигмы свободного выбора. Ниже мы рассмотрим важные детали, необходимые для будущих нейхронометрических исследований.

### *Контрольные условия*

Одним из основных параметров оффлайн ТМС протокола, который интересует исследователей с точки зрения решения той или иной исследовательской задачи, является применение различных контрольных усло-



**Рис. 3.** Мишень стимуляции. MNI координаты точки стимуляции в МПФК ( $x = 10, y = 48, z = 70$ ). При использовании ТМС через стимуляционную катушку пропускается короткий переменный ток высокого напряжения. При этом в плоскости, перпендикулярной поверхности катушки, возникает переменное магнитное поле (до 2 Тесла). Для стимуляции применяется катушка “восьмерка”, так как данный вид катушки обеспечивает стимуляцию более глубоко расположенных зон головного мозга.

**Fig. 3.** TMS target area. MNI coordinates of the pMFC stimulation point ( $x = 10, y = 48, z = 70$ ). When using TMS, the short high voltage alternating current is passed through the stimulation coil. At the same time, the changing magnetic field is generated in the plane perpendicular to the coil surface (up to 2 Tesla). The Figure-8 TMS coil is applied since this coil type provides the stimulation of the deeper brain areas.

вий (плацебо-стимуляции или стимуляции нерелевантной области мозга). Хотя ряд исследований включал только одно контрольное условие (например, только плацебо-стимуляция (Chawke, Kanai, 2016; Holbrook et al., 2016) или только стимуляция контрольной зоны (Holbrook et al., 2020, 2021)), наиболее контролируемые исследования использовали несколько контрольных условий (Klucharev et al., 2011; Izuma et al., 2015).

В связи с тем, что испытуемые могут осознавать тип стимуляции, например, по отсутствию характерных ощущений и звуков, исследователи использовали несколько вариантов плацебо-стимуляции для изучения роли задней МПФК и ДЛПФК в изменении

личных предпочтений и взглядов. К. Изума предложил стимулировать участников под углом  $90^\circ$  по отношению к скальпу так, чтобы стимуляция не достигала коры головного мозга (Izuma et al., 2015). В. Ключарев и К. Холбрук снизили силу стимуляции до 10% от максимального значения стимулятора по сравнению со значением экспериментальной стимуляции, которое в среднем составляло 25% от максимума и 80% от активного моторного порога (Klucharev et al., 2011; Holbrook et al., 2016). Третьим вариантом реализации плацебо-стимуляции является минимизация времени стимуляции по сравнению со стимуляцией в экспериментальной группе. В исследовании Ф. Менгарелли и соавт. (Mengarelli et al., 2015) плацебо-стимуляция длилась 15 секунд по сравнению с 15-минутной экспериментальной стимуляцией; в исследовании К. Чоке и Р. Канаи (Chawke, Kanai, 2016) стимуляция длилась 20 секунд, в то время как экспериментальная — 10 минут; в работе М. Колозио и соавт. (Colosio et al., 2018) длительность шам-стимуляции также была уменьшена с 20 минут экспериментальной стимуляции до 30 секунд. Критерии выбора контрольной зоны стимуляции по отношению к задней МПФК также не унифицированы среди исследователей. Это связано с необходимостью выбрать, с одной стороны, зону мозга, на которую не распространяется эффект стимуляции, а с другой стороны, зону, которая не вовлечена в процесс принятия решений и когнитивного контроля. К. Изума в контрольном условии использовал заднюю теменную кору в качестве контрольной области, так как таргетная зона расположена на расстоянии одной трети от назиона на линии между назионом и инионом, а контрольная зона — на расстоянии двух третей (Izuma et al., 2015). В. Ключарев в рамках контрольного условия стимулировал зону предклинья (Klucharev et al., 2011), а К. Холбрук использовал зрительную зону МТ или V5 в правой затылочной коре как контрольную область (Holbrook et al., 2020, 2021). Ф. Менгарелли, который сфокусировался на роли ДЛПФК, выбрал в качестве контрольной зоны стимуляции контралатеральную супраорбитальную область (Mengarelli et al., 2015). Таким образом, в дальнейших исследованиях требуется унификация контрольного условия.

### *Определение мишени точки стимуляции*

От определения конкретной точки стимуляции зависит точность влияния на активность стимулируемой зоны. По этой причине требуется критический анализ наиболее распространенных методов определения мишени стимуляции. Большинство ключевых исследователей внутреннего конфликта не использовали структурных снимков МРТ каждого участника для определения мишени, в отличие, например, от исследователей моторной коры. Однако МРТ использовалась для адаптации координат, определенных на основе международной системы размещения электродов “10–20”. Так, Ф. Менгарелли использовал координаты зон F3 и F4 атласа Талайраха, определенных в соответствии с системой “10–20”, однако адаптировал их по индивидуальному МРТ (Mengarelli et al., 2015). Большинство же исследователей определяли мишень (координаты) стимуляции на основе системы “10–20” и использовали стандартизированную карту мозга в координатной системе Монреальского неврологического института (MNI) либо систему координат Талайраха. Выбирая расположение точки стимуляции, исследователи опирались на результаты предварительных ЭЭГ или фМРТ-исследований (Mengarelli et al., 2015; Chawke, Kanai, 2016; Colosio et al., 2018) или на стандартные краниометрические точки (Klucharev et al., 2011; Holbrook et al., 2020; Izuma et al., 2015). Безусловно, в дальнейших исследованиях для выбора мишени требуется использовать индивидуальные структурные МРТ и координаты, полученные в ходе фМРТ-исследований.

### *Уровень стимуляции*

Стремясь предотвратить изменение предпочтений и взглядов участников через снижение активности областей коры, связанных с обнаружением и обработкой внутреннего конфликта, исследователи снижали возбудимость задней МПФК или ДЛПФК. Они также ориентировались на моторный порог, что является традиционным методом определения уровня стимуляции и в других областях исследования принятия решений методом ТМС (90% исследований, включенных в обзор Turi et al., 2021 с 1991 по 2020 г.). Однако на текущий момент не существует исследований, которые бы доказывали, что пороговое значение в префронтальной коре полностью

коррелирует с моторным порогом. В большинстве исследований уровень стимуляции таргетируемой зоны в зависимости от моторного порога варьировал от 80 до 120% (в зависимости от типа стимуляции). При этом при высокочастотной стимуляции, для которой характерны интермиттирующие тета-последовательности стимуляции, наиболее часто применяется уровень стимуляции, составляющий 80% от моторного порога (Turk et al., 2021). В целом, для подавления активности МПФК и ДЛПФК с помощью как высокочастотной, так и низкочастотной стимуляции, ключевыми исследователями был выбран уровень стимуляции в 80% от порогового значения.

#### *Частота и момент стимуляции*

Предыдущие стимуляционные исследования КД можно условно разделить на две группы. В первой группе исследований была использована высокочастотная краткая стимуляция с интермиттирующими тета-последовательностями ТМС (серия стимуляции в 50 Гц длительностью 40 с, в течение которой было подано 600 импульсов, была использована в исследованиях Klucharev et al., 2011, Holbrook et al., 2016, 2020; предположительный эффект стимуляции действовал около часа). Во второй же группе исследований использовалась низкочастотная длительная стимуляция (например, К. Изума применял 25-минутную ритмическую стимуляцию частотой 1 Гц, эффект которой предположительно длился около 20 минут, см. Izuma et al., 2015). Безусловными преимуществами высокочастотной стимуляции являются краткость стимуляции как таковой и большая длительность последующего эффекта. Однако исследователи отмечают, что некоторым участникам доставляет дискомфорт высокочастотная стимуляция, что приводит к исключению из выборки ряда потенциальных участников на основе их низкого моторного порога.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ ВЛИЯНИЯ НА ЭФФЕКТ КОГНИТИВНОГО ДИССОНАНСА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОТОКОЛОВ СТИМУЛЯЦИИ**

В исследовании К. Изумы (Izuma et al., 2015), реализованном в рамках парадигмы слепого выбора, был применен протокол

влияния на заднюю МПФК с помощью низкочастотной 25-минутной ТМС. Воздействие с помощью данного протокола снизило степень расхождения альтернатив, а стандартизированный размер эффекта ( $d$  Коэна) составил 0.59. Применив альтернативный протокол высокочастотной ТМС в течение 40 секунд для ингибирования задней МПФК, В. Ключарёв и коллеги (Klucharev et al., 2011) снизили уровень социальной конформности. Однако исследователи полагают, что снижение социальной конформности может быть обусловлено редуцированием эффекта КД, вызванного конфликтом с социальными нормами. Сходный высокочастотный протокол использовали К. Холбрук и соавт. (Holbrook et al., 2016, 2020) в целях редуцирования эффекта КД. Примечательно, что они осуществляли воздействие не на степень изменения предпочтений и взглядов в результате разрешения внутреннего конфликта, а на степень усиления приверженности собственным взглядам. Данный эффект был вызван конфликтом из-за предъявления стимулов, представляющих угрозу для идеологических и религиозных взглядов участников. В первом исследовании авторы подавили активность задней МПФК и таким образом добились двух эффектов. Во-первых, исследователи воспрепятствовали усилению приверженности религиозным взглядам после праймингового опроса о восприятии участниками собственной смерти. Во-вторых, авторы сдержали увеличение приверженности собственной социальной группе (“in-group”) после прочтения эссе представителя другой социальной группы (“out-group”/”они”), осуждающего социальную группу участников. Во втором исследовании авторы усовершенствовали протокол, добавив ещё несколько контрольных условий, и не смогли реплицировать эффект КД в условии увеличения приверженности своей социальной группе, в отличие от первого условия. Данное отличие результатов экспериментов, по мнению авторов, обусловлено тем, что если в первом эксперименте под социальной группой подразумевалась американское общество в целом, то во втором — сообщество университета, чувство принадлежности к которому гораздо слабее. Однако в целом результаты исследования свидетельствуют о возможности влияния на разрешение внутреннего конфликта, которое выражается в укреплении прежних религиозных и политических взглядов, с помощью высокочастотной

краткосрочной стимуляции. Таким образом, можно говорить об успешности снижения эффекта КД при применении как длительной низкочастотной, так и краткосрочной высокочастотной ТМС.

Некоторые исследователи обнаружили разницу в воздействии на КД в случае применения разных вариантов тех или иных протоколов: анодной/катодной ТЭС (Colosio et al., 2018); воздействия на правую или левую префронтальную кору (Mengarelli et al., 2015); влияния на противоположные взгляды участников (Chawke, Kanai, 2016). М. Колозио и соавт. (Colosio et al., 2018) предполагали, что анодная стимуляция задней МПФК усилит эффект КД, вызванный оценкой и выбором изображений продуктов питания в рамках модифицированной парадигмы свободного выбора. Катодная же стимуляция должна была элиминировать или по крайней мере снизить эффект КД. Однако авторы обнаружили статистически значимый эффект только катодной стимуляции. Подобные результаты могут быть связаны с компенсаторным влиянием ДЛПФК и неоптимальностью точки стимуляции. Кроме того, важно отметить, что исследователи осуществляли стимуляцию до стадии выбора (а не после, как в большинстве исследований КД), соответственно, возможно, раннее вовлечение в механизмы КД способно элиминировать эффект снятия внутреннего конфликта, но не усилить его. Ф. Менгарелли и соавт. (Mengarelli et al., 2015) использовали ТЭС в рамках модифицированной парадигмы свободного выбора, чтобы подавить активность ДЛПФК и, соответственно, снизить степень расхождения альтернатив в результате КД. В результате исследователи обнаружили межполушарные различия во влиянии на обработку внутреннего конфликта: воздействие на левую ДЛПФК снизило эффект КД. В тоже время воздействие на правую ДЛПФК не привело к статистически значимому эффекту по сравнению с плацебо стимуляцией. Исследователи объясняют данное различие несколькими потенциальными причинами: левая префронтальная кора в большей степени вовлечена в процессы рационализации, саморегуляции, самоконтроля, модуляции оценочных суждений, тогда как правая — в процессы детекции несоответствия. К. Чоке и Р. Канаи (Chawke, Kanai, 2016) применили ТЭС с целью повысить возбудимость ДЛПФК участников, которым предъявляли в качестве стимулов ви-

део либеральной или консервативной политической кампании (участников отбирали с помощью пилотных исследований по параметру ярко выраженных либеральных или консервативных политических взглядов). В противовес изначальной гипотезе исследователи выявили, что представители ярко выраженных либеральных взглядов в гораздо большей степени поменяли взгляды в сторону консервативных взглядов в условиях стимуляции по сравнению с плацебо условием, тогда как представители консервативных взглядов не изменили взгляды на либеральные. Авторы полагают, что подобные результаты связаны с тем, что эффект КД обусловлен стремлением к стабильности и избеганию неопределенности. Таким образом, усиленный с помощью стимуляции эффект КД проявился не в изменении взглядов в соответствии с показанным видео, а в обоих случаях в сдвиге взглядов в сторону более консервативных, дающих чувство определенности и стабильности, что имеет большое значение для изучения КД.

## ВЫВОДЫ

Одна из наиболее влиятельных теорий в общей и социальной психологии — теория КД — позволяет как предсказывать поведение человека в различных контекстах, так и влиять на его убеждения и предпочтения. Теоретические и методологические подходы, сформулированные в рамках теории КД, оказываются чрезвычайно продуктивными для исследований поведения как психологами, так и нейробиологами. Нейробиология КД оказывается в фокусе нейроэкономических исследований принятия решений и социального влияния. Раскрытие механизмов КД важно и для традиционной экономической науки, в рамках которой принятие решений рассматривается как результат предпочтений индивида, в то время как КД демонстрирует обратный процесс — решения влияют на предпочтения. Для психологических и социальных наук представляется важным создание нейробиологической модели КД. В биологической науке феномен КД является важным теоретическим вызовом для традиционной модели “обучения с подкреплением”, сфокусированной на результате выбора, а не на самом акте выбора. Более того, раскрытие нейробиологических механизмов влияния принятия решений на внутренние кон-

фликты и формирование предпочтений поможет создать новые подходы для диагностики и терапии различных физических и психологических зависимостей (курение, наркомания, ожирение и др.), связанных с состоянием КД.

Несмотря на успехи предыдущих исследований, направленных на нейрокартирование процессов принятия решений, на сегодняшний день остается неясной временная динамика возникновения КД и последующего изменения установок. Большинство исследований КД сфокусированы на изучении его нейробиологических коррелятов уже после сложного выбора – при повторном столкновении с отвергнутой альтернативой (Izuma et al., 2015; Mengarelli et al., 2015). Результаты ряда исследований продемонстрировали более ранние корреляты КД, возникающие уже в момент сложного выбора (Colosio et al., 2017; Lieberman et al., 2001). Более того, используя метод долговременных корреляций, М. Колозио и соавт. продемонстрировали, что активация МПФК в покое может служить маркером, отражающим будущие поведенческие реакции в ситуации КД (Colosio et al., 2017). Метод активного нейрокартирования с помощью ТМС и ТЭС – наиболее перспективный подход для проверки гипотезы о том, что ключевые нейробиологические процессы, которые обуславливают возникновение внутреннего конфликта и последующее изменение установок, протекают именно в процессе принятия сложного решения. Оба этих метода активного декодирования мозговой активности неинвазивные и вследствие этого получают все более широкое распространение в фундаментальных и клинических исследованиях мозга, сфокусированных на выявлении причины тех или иных процессов. Исследования с применением “хронометрической” ТМС и классической ТЭС МПФК дают возможность продемонстрировать связь МПФК и КД путем изменения активности МПФК в разные моменты времени, что, в свою очередь, должно повлиять на величину наблюдаемого КД.

Вместе с тем анализ протоколов стимуляции, проведенный в данной работе, позволил нам выделить те ограничения, которые накладывают методы ТЭС и ТМС на раскрытие механизмов обработки внутреннего конфликта: прежде всего, возможна стимуляция только поверхностных областей мозга, вовлеченных во внутренний конфликт, а именно

МПФК и ДЛПФК. Это ограничивает степень воздействия стимуляции на такие механизмы, как когнитивный контроль и мониторинг когнитивных конфликтов.

Интерес представляет не только установление пространственно-временных характеристик каузальной связи МПФК и КД, но и получение самой возможности модулировать величину КД как в сторону уменьшения, так и увеличения. Подобные исследования способны изменить имеющиеся представления о механизмах возникновения, развития и модуляции КД и о проблеме адаптивного поведения в целом.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена с использованием Уникальной научной установки НИУ ВШЭ “Автоматизированная система неинвазивной стимуляции мозга с возможностью синхронной регистрации биотоков мозга и отслеживания глазодвижения” при финансовой поддержке Правительства Российской Федерации, грант № 075-15-2021-673.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Козелецкий Ю.* Психологическая теория решений. М.: Прогресс, 1979.
- Корнилова Т.В.* Психология риска и принятия решений. М.: Аспект Пресс, 2003.
- Леонтьев Д.А., Овчинникова Е.Ю., Рассказова Е.И., Фам А.Х.* Психология выбора. М.: Смысл, 2015.
- Aronson E.* Dissonance theory: Progress and problems. *Theories of cognitive consistency: A sourcebook*, 1968. 5–27.
- Bem D.J.* Self-perception theory. *Advances in experimental social psychology*, 1972. 6: 1–62.
- Bem D.J.* Self-perception: An alternative interpretation of cognitive dissonance phenomena. *Psychological Review*, 1967. 74: 183–200.
- Brehm J.W.* Postdecision changes in the desirability of alternatives. *The Journal of Abnormal and Social Psychology*, 1956. 52(3): 384–389.
- Chawke C., Kanai R.* Alteration of Political Belief by Non-invasive Brain Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2016. 9: 621.
- Chen M.K., Risen J.L.* How choice affects and reflects preferences: Revisiting the free-choice paradigm. *Journal of Personality and Social Psychology*, 2010. 99(4): 573–594.
- Colosio M., Shestakova A., Nikulin V.V., Blagovechchenski E., Klucharev V.* Neural Mechanisms of Cognitive Dissonance (Revised): An EEG Study. *Journal of Neuroscience*, 2017. 37(20): 5074–5083.

- Colosio M., Rybina E., Shestakova A., Klucharev V.* Neural Mechanisms of Post-Decisional Spreading of Alternatives. *Psychology, Journal of the Higher School of Economics*, 2018. 15(3): 606–614.
- Di Martino A., Scheres A., Margulies D.S., Kelly A.M.C., Uddin L.Q., Shehzad Z., Milham M.P.* Functional connectivity of human striatum: A resting state fMRI study. *Cerebral Cortex*, 2008. 18(12): 2735–2747.
- Egan L.C., Bloom P., Santos L.R.* Choice-induced preferences in the absence of choice: Evidence from a blind two choice paradigm with young children and capuchin monkeys. *Journal of Experimental Social Psychology*, 2010. 46(1): 204–207.
- Egan L.C., Santos L.R., Bloom P.* The origins of cognitive dissonance: Evidence from children and monkeys. *Psychological Science*, 2007. 18: 978–983.
- Festinger L.* A theory of cognitive dissonance. Stanford University Press, 1957. 2: 292.
- Floresco S.B.* The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. *Annual review of psychology*, 2015. 66: 25–52.
- Harmon-Jones E., Amodio D.M., Harmon-Jones C.* Action-based model of dissonance: A review, integration, and expansion of conceptions of cognitive conflict. In M. P. Zanna (Ed.), *Advances in experimental social psychology*, 2009. 41: 119–166.
- Harmon-Jones E., Harmon-Jones C., Serra R., Gable P.A.* The effect of commitment on relative left frontal cortical activity: tests of the action-based model of dissonance. *Pers Soc Psychol Bull*, 2011. 37: 395–408.
- Harmon-Jones E., Gerdjikov T., Harmon-Jones C.* The effect of induced compliance on relative left frontal cortical activity: A test of the action-based model of dissonance. *European Journal of Social Psychology*, 2008. 38(1): 35–45.
- Holbrook C., Iacoboni M., Gordon C., Proksch S., Makhfi H., Balasubramaniam R.* Posterior medial frontal cortex regulates sympathy: A TMS study. *Social Neuroscience*, 2021. 16(6): 595–606.
- Holbrook C., Iacoboni M., Gordon C., Proksch S., Balasubramaniam R.* Posterior medial frontal cortex and threat-enhanced religious belief: A replication and extension. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2020. 15(12): 1361–1367.
- Holbrook C., Izuma K., Deblieck C., Fessler D.M.T., Iacoboni M.* Neuromodulation of group prejudice and religious belief. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2016. 11(3): 387–394.
- Izuma K., Akula S., Murayama K., Wu D.-A., Iacoboni M., Adolphs R.* A Causal Role for Posterior Medial Frontal Cortex in Choice-Induced Preference Change. *Journal of Neuroscience*, 2015. 35(8): 3598–3606.
- Izuma K., Murayama K.* Choice-Induced Preference Change in the Free-Choice Paradigm: A Critical Methodological Review. *Frontiers in Psychology*, 2013. 4: 41.
- Izuma K., Matsumoto M., Murayama K., Samejima K., Sadato N., Matsumoto K.* Neural correlates of cognitive dissonance and choice-induced preference change. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010. 107(51): 22014–22019.
- Johansson P., Hall L., Chater N.* Preference change through choice. *Neuroscience of Preference and Choice*, 2012. 121–141.
- Johnson S.C., Baxter L.C., Wilder L.S., Pipe J.G., Heiserman J.E., Prigatano G.P.* Neural correlates of self-reflection. *Brain: A Journal of Neurology*, 2002. 125(8): 1808–1814.
- Kawabata H., Zeki S.* The neural correlates of desire. *PLoS one*, 2008. 3 (8): e3027.
- Kitayama S., Chua H.F., Tompson S., Han S.* Neural mechanisms of dissonance: An fMRI investigation of choice justification. *NeuroImage*, 2013. 69: 206–212.
- Knutso B., Delgado M.R., Phillips P.E.* Representation of subjective value in the striatum. In *Neuroeconomics*, 2009. 389–406.
- Lee D., Daunizeau J.* Choosing what we like vs liking what we choose: How choice-induced preference change might actually be instrumental to decision-making. *PLoS one*, 2020. 15(5): e0231081.
- Leech R., Sharp D.J.* The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, 2014. 137(1): 12–32.
- Leech R., Kamourieh S., Beckmann C.F., Sharp D.J.* Fractionating the default mode network: distinct contributions of the ventral and dorsal posterior cingulate cortex to cognitive control. *The Journal of Neuroscience*, 2011. 31(9): 3217–3224.
- Lieberman M.D., Ochsner K.N., Gilbert D.T., Schacter D.L.* Do amnesics exhibit cognitive dissonance reduction? The role of explicit memory and attention in attitude change. *Psychological Science*, 2001. 12: 135–140.
- Maddock R.J., Garrett A.S., Buonocore M.H.* Remembering familiar people: The posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience*, 2001. 104(3): 667–676.
- Mengarelli F., Spoglianti S., Avenanti A., di Pellegrino G.* Cathodal tDCS over the left prefrontal cortex diminishes choice-induced preference change. *Cerebral Cortex*, 2015. 25(5): 1219–1227.
- Miller E.K., Cohen J.D.* An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, 2001. 24(1): 167–202.
- Nitsche M.A., Nitsche M.S., Klein C.C., Tergau F., Rothwell J.C., Paulus W.* Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2003. 114(4): 600–604.

- Nitsche M.A., Paulus W.* Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 2001. 57(10): 1899–1901.
- Northoff G., Heinzel A., de Greck M., Bermpohl F., Döbrowolny H., Panksepp J.* Self-referential processing in our brain — A meta-analysis of imaging studies on the self. *NeuroImage*, 2006. 31(1): 440–457.
- Pearson J.M., Heilbronner S.R., Barack D.L., Hayden B.Y., Platt M.L.* Posterior cingulate cortex: Adapting behavior to a changing world. *Trends in Cognitive Sciences*, 2011. 15(4): 143–151.
- Qin J., Kimel S., Kitayama S., Wang X., Yang X., Han S.* How choice modifies preference: Neural correlates of choice justification. *NeuroImage*, 2011. 55(1): 240–246.
- Reinhart R.M.G., Woodman G.F.* Causal Control of Medial-Frontal Cortex Governs Electrophysiological and Behavioral Indices of Performance Monitoring and Learning. *Journal of Neuroscience*, 2014. 34(12): 4214–4227.
- Rochat P.* Five levels of self-awareness as they unfold early in life. *Consciousness and Cognition*, 2003. 12: 717–731.
- Sharot T., Fleming S.M., Yu X., Koster R., Dolan R.J.* Is Choice-Induced Preference Change Long Lasting? *Psychological Science*, 2012. 23(10): 1123–1129.
- Sharot T., Velasquez C.M., Dolan R.J.* Do decisions shape preference? Evidence from blind choice. *Psychological science*, 2010. 21(9): 1231–1235.
- Tandetnik C., Sohler E., Capelle L., Boullay V. du, Obadia M., Chammat M., Pyatigorskaia N., Naccache L.* Cognitive dissonance resolution depends on executive functions and frontal lobe integrity. *Cortex*, 2021. 139: 1–11.
- Tompson S., Chua H.F., Kitayama S.* Connectivity between mPFC and PCC predicts post-choice attitude change: The self-referential processing hypothesis of choice justification. *Human Brain Mapping*, 2016. 37(11): 3810–3820.
- Turi Z., Lenz M., Paulus W., Mittner M., Vlachos A.* Selecting stimulation intensity in repetitive transcranial magnetic stimulation studies: A systematic review between 1991 and 2020. *The European Journal of Neuroscience*, 2021. 53(10): 3404–3415.
- Vann S.D., Aggleton J.P., Maguire E.A.* What does the retrosplenial cortex do? *Nature Reviews Neuroscience*, 2009. 10(11): 792–802.
- Voigt K., Murawski C., Speer S., Bode S.* Hard decisions shape the neural coding of preferences. *Journal of Neuroscience*, 2019. 39(4): 718–726.
- Voigt K., Murawski C., Speer S., Bode S.* Effective brain connectivity at rest is associated with choice-induced preference formation. *Human brain mapping*, 2020. 41(11): 3077–3088.

## THE APPLICATION OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN STUDIES OF COGNITIVE DISSONANCE IN DECISION-MAKING

A. Davydova<sup>a, #</sup>, J. Sheronova<sup>a</sup>, V. Kosonogov<sup>a</sup>, A. Shestakova<sup>a</sup>, V. Klucharev<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Institute for Cognitive Neuroscience, HSE University, Moscow, Russia*

<sup>#</sup>*e-mail: agdavydova@edu.hse.ru*

The theory of cognitive dissonance is closely related to studying the process of making complex decisions. In particular, cognitive dissonance is revealed in the post-decisional reevaluation of alternatives in the free-choice paradigm. This effect is induced by the complex choice between equally valuable alternatives, which motivates to reduce the conflict. Cognitive dissonance mechanisms are associated with the activity of pMFC, DLPFC, nucleus accumbens and PCC, and neuroimaging and stimulations studies results interpret differently their circuit. One of the key and open issues regarding cognitive dissonance mechanisms is the neurochronometry of its emergence and reduction, which might be revealed by applying TMS and TES methods. Discovery of the temporal sequence of the cognitive dissonance neural mechanisms will allow not only to clarify the fundamental nature of decision-making, but also to effectively manipulate these mechanisms in various applied tasks. However, TMS and TES protocols of cognitive dissonance influence differ in the target, timing, frequency, level of stimulation and control conditions, which does not allow to compare research results directly. In this review we provide the results of analyzing the cognitive dissonance stimulation studies with the aim to identify the temporal patterns of the impact of stimulation on preference change driven by cognitive dissonance.

**Keywords:** cognitive dissonance, spreading of alternatives, choice-induced preference change, TMS, TES, medial prefrontal cortex, dorsolateral prefrontal cortex

---

---

**ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА**

---

---

УДК 159.91

**НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ АВТОМАТИЧЕСКОЙ  
ОБРАБОТКИ НУЛЕВОЙ МОРФЕМЫ: ДАННЫЕ  
ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ**© 2022 г. М. А. Алексеева<sup>1, \*</sup>, А. В. Мячиков<sup>1, 2</sup>, Ю. Ю. Штыров<sup>3</sup><sup>1</sup>Центр нейроэкономики и когнитивных исследований, Институт когнитивных нейронаук,  
НИУ “Высшая школа экономики”, Москва, Россия<sup>2</sup>Департамент психологии, Нортумбрийский университет, Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания<sup>3</sup>Центр функционально-интегративной нейронауки, Департамент клинической медицины,  
Орхусский университет, Орхус, Дания

\*e-mail: alexeevamaru8@gmail.com

Поступила в редакцию 15.03.2022 г.

После доработки 09.06.2022 г.

Принята к публикации 27.06.2022 г.

Функционирование языка как системы коммуникации описывается множеством лингвистических теорий, которые не всегда согласуются между собой и зачастую не опираются на когнитивные и/или нейробиологические данные. Одним из наиболее ярких примеров является предложенная теорией универсальной грамматики “нулевая морфема” – концепт, имеющий лишь абстрактное значение при отсутствии фонологической реализации (например, нулевое окончание существительных в некоторых падежах: ср. *стол-Ø* (Им. п.) vs. *стол-а* (Род. п.)). Чтобы проверить обработку нулевой морфемы мозгом, мы провели ЭЭГ-эксперимент, в котором испытуемым аудиально предъявлялись фразы с нулевыми (напр., *он купил-Ø*) или выраженными (*она купил-а*) глагольными окончаниями, с правильным и неправильным согласованием по роду между местоимением и глаголом (напр., *он купил-Ø* vs. *\*она купил-Ø*) и одиночные глаголы (*купил-Ø*) в качестве контрольного условия. Результаты анализа вызванных потенциалов показали усиление ответа мозга в условиях нарушения согласования нулевого окончания. Латентность данного ответа составляла ~200 мс, что соответствует компоненту ELAN, отражающему раннюю автоматическую обработку (морфо)синтаксической информации. Данные результаты могут объясняться теорией морфосинтаксического прайминга и указывают на наличие репрезентации нулевой морфемы (окончания) и ее активацию в процессе речевого восприятия.

**Ключевые слова:** обработка речи, нейролингвистика, языковые теории, нулевая морфема, ЭЭГ

**DOI:** 10.31857/S0044467722050033**ВВЕДЕНИЕ**

Языковая система – один из сложнейших функциональных механизмов, позволяющий людям понимать друг друга и взаимодействовать между собой. Несмотря на наличие множества лингвистических теорий, объясняющих природу языковой способности и законы функционирования языка, всеобъемлющее понимание и изучение особенностей языковой системы человека должно опираться на знания о роли головного мозга в процессах анализа/восприятия речевой информации. Однако большинство существующих лингвистиче-

ских теорий не имеют подобной доказательной базы. В результате мы наблюдаем ряд абстрактных подходов и теорий, не имеющих экспериментального подтверждения. Одним из примеров “белых пятен” в лингвистической теории является *нулевая морфема*, поиск нейрофизиологических коррелятов которой и является целью настоящего исследования.

Впервые конструкт нулевой морфемы появляется в структуре словоизменения, разработанной Ноамом Хомским в 1965 году для его теории “универсальной грамматики” (*Universal Grammar Theory*; Chomsky, 2014).



Один из ярких примеров использования нулевой морфемы связан с падежным склонением: например, для обозначения падежа в русском языке используется выраженное окончание (напр., *стол-а* (Род. п.), *стол-у* (Дат. п.) и т.д.), однако его отсутствие у некоторых существительных (*стол* (Им. п.)) трактуется не как отсутствие падежа и соответствующего падежного окончания, а как нулевое окончание (*стол-Ø*), закрепленное в данном случае за центральным падежом – именительным. Согласно Хомскому, человеческий мозг содержит ограниченный набор конструкторов для организации языковой системы (базис, на который опирается универсальная грамматика Хомского), что в свою очередь означает, что все языки имеют общую структурную основу (набор правил, собственно и названный универсальной грамматикой). В итоге для приведения всех языковых выражений к единому структурному виду в эту систему неизбежно включается элемент без звуковой и графемной репрезентации и без фактического значения (т.е. имеющий только абстрактную синтаксическую функцию; Dahl, Fabregas, 2018). Однако такой уровень абстрактности концепта не может не вызывать целый ряд вопросов, для ответа на которые необходимо исследовать его нейрофизиологические корреляты. Тем не менее, экспериментальная проверка реальности существования нулевых морфем сталкивается с рядом ограничений и сложностей, связанных с: (1) неоднородностью сфер появления нулевой морфемы в разных языках, (2) разнообразием соответствующих языковых свойств и (3) отсутствием подходящих методик исследования.

Совершенно очевидно, что грамматически языки устроены по-разному, однако в них принято выделять универсальные элементы. В английском – языке со слабой флективной системой – невыраженный “нулевой” аффикс (окончание) распространен шире, чем выраженный (напр., инфинитив с нулевым аффиксом, считающийся глагольной основой, к которой прикрепляется ограниченный набор аффиксов для получения определенных форм глагола: напр., *walk-Ø*, *walk-s*, *walk-ed*). С другой стороны, языки с богатой флективной системой (напр., русский) в большинстве случаев характеризуются выраженными аффиксами (окончаниями). Это выражается, например, в том, что русскоязычные дети редко создают формы без выраженного окончания, в то время как англоговорящие

дети производят больше глагольных форм с невыраженным окончанием (нулевым) и чаще используют ошибочные немаркированные глагольные формы (Huams, 1987; Marchman, 1997). Можем ли мы, опираясь на эти данные, утверждать, что в одном языке (напр., английском) нет нулевого окончания, а в другом (напр., русском) оно есть, так как примеры с ошибками словоизменения в разных языках отражают разный подход к проблеме “нулевого окончания”? Среди прочих и этот вопрос остается открытым.

Несмотря на теоретически широкое использование нулевой морфемы, до сих пор нет надежных психолингвистических или нейролингвистических данных, подтверждающих факт реальной обработки этого элемента на уровне мозгового субстрата. Иван Саг и Жанет Фодор (Sag, Fodor, 1994) отмечают методологические трудности экспериментального изучения нулевой морфемы: до тех пор, пока мы не сможем отделить синтаксическую обработку от семантической, невозможно гарантировать даже *саму возможность наблюдения* нулевого элемента. То есть, даже если бы мы могли создать оптимальный синтаксический кросс-модальный эксперимент, его проведение не смогло бы обеспечить нас достаточной доказательной базой существования синтаксического пробела из-за включения общих *процессов синтаксического анализа*. Соответственно, из-за невозможности выделить обработку *непосредственно* нулевой морфемы (исходя из предпосылки, что она существует и обрабатывается) исследователям пока не удавалось найти подходящий экспериментальный метод.

Именно такие критические замечания можно высказать в отношении исследования грамматической обработки в зоне Брока, выполненного с использованием метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ; Sahin et al., 2006). В данной работе была рассмотрена роль зоны Брока в морфологической обработке разных видов словоизменения (регулярное, нерегулярное и нулевое) у существительных и глаголов. Условия включали повторение словоформы как контрольное условие, нулевое (*Every day they (to fade) fade; That is the (a fort) fort*) и выраженное словоизменение (*Yesterday they (to fade) faded; Those are the (a fort) forts*). Анализ данных эксперимента со скрытыми праймами при порождении речи (cued covert production task) выявил значимую акти-

вацию исследуемой зоны в условиях с нулевым словоизменением в ряде контрастов (выраженное > нулевое и исключение зон, связанных с фонологией, с помощью контрольного условия), вследствие чего данные результаты были представлены как доказательство обработки нулевого словоизменения. Однако, исходя из предположений Саг и Фодор (Sag, Fodor, 1994), полученным данным можно найти и другое объяснение: как указано выше, активация зоны головного мозга в определенный момент времени (в данном случае – после предъявления предполагаемой нулевой морфемы) не доказывает ее обработку как таковую, но может указывать на стандартный процесс морфологической обработки, который включает и другие уровни, такие как обработка основы слова, суффиксов и аффиксов, а также виды словоизменения – регулярное и нерегулярное, рассмотренные в статье. Кроме того, согласно моделям, постулирующим наличие двух путей морфосинтаксической обработки (dual route/dual system; см., напр., Pinker, 2015; Schremm et al., 2018, 2019), формы с нулевым словоизменением/словообразованием могут кодироваться целиком, в то время как выраженное словоизменение/словообразование разделяется на основу и соответствующий аффикс. Таким образом, обработка нулевых форм должна происходить автоматически по сравнению с выраженными формами, доступ к которым должен опираться на более глубокую морфосинтаксическую обработку.

Решению вопроса может помочь теория прайминга/преактивации, согласно которой при обработке предложения/фразы слово или морфема преактивирует (праймирует) дальнейшую обработку определенных морфосинтаксических характеристик последующих слов/морфем (Oltra-Massuet et al., 2017; Shtyrov et al., 2003). Например, местоимение женского рода *она* позволяет предсказать глагольное окончание женского рода (*она ходил-а*), но не среднего или мужского (*ходил-о, ходил-Ø* соответственно), что приводит к преактивации репрезентации соответствующей морфемы (*-а*) еще до ее появления и снижению необходимых ресурсов для ее активации в дальнейшем. Таким образом, появляется эффект преактивации/прайминга, который поддерживает и ускоряет процесс морфосинтаксической обработки. Этот эффект, как считается, лежит в основе ранней автоматической морфосинтаксической обработки, ко-

торая в ЭЭГ-экспериментах выражается появлением специфических компонентов вызванных потенциалов (ВП) уже на ранних этапах языковой обработки (начиная со 150 мс) – т.н. ранней левой фронтальной негативности (early left anterior negativity, ELAN) или синтаксической негативности рассогласования (syntactic mismatch negativity, sMMN; Fonteneau, 2013; Pulvermüller, Shtyrov, 2003; Shtyrov et al., 2003). Он выражается в более низкой амплитуде ELAN для согласованных морфем (*она ходил-а*) по сравнению с несогласованными (*\*он ходил-а*), где преактивация невозможна и ВП на “неожиданную” морфему достигает более высокой амплитуды, в то время как отсутствие преактивации какого-либо шаблона выражается в увеличении амплитуды из-за невозможности выбора правильного/неправильного согласования (Pulvermüller, Shtyrov, 2003). Следовательно, если нулевая морфема существует, факт ее обработки может быть доказан с помощью эффекта морфосинтаксического прайминга/преактивации – если репрезентация нулевой морфемы имеет нейрофизиологические корреляты и активизируется в процессе морфосинтаксической обработки, это должно проявляться в модуляции ВП для нулевого окончания (*она \*ходил-Ø*) точно так же, как и для выраженных окончаний (*\*он ходил-а*).

Помимо раннего эффекта ELAN/sMMN морфосинтаксическая обработка включает в себя и последующие компоненты ВП. Так, следующую за ELAN левую фронтальную негативность (left anterior negativity, LAN) с латентностью около 250–500 мс связывают со сложностями интеграции морфосинтаксической информации в рамках глобальной синтаксической структуры (Friederici, 2002; Porov et al., 2020). Одновременно с фронтальной негативностью морфосинтаксическая обработка также отражается в активности, регистрируемой в центральных и задних частях скальпа около 300–500 мс в виде компонента N400 (Hanna, Pulvermüller, 2018; Regel et al., 2017).

Беря во внимание возможную автоматичность обработки нулевого словоизменения, в данной работе мы сосредоточимся на ранних компонентах. На сегодняшний день уже исследованы основы ранней морфосинтаксической обработки на материале некоторых языков (английский: Fonteneau, 2013, Pulvermüller, Shtyrov, 2003; финский: Shtyrov et al., 2003; немецкий: Lucchese et al., 2017a, 2017b). Например, авторы исследования (Pulver-

müller, Shtyrov, 2003) рассматривали согласование глаголов по числу на примере множественного (нулевого, напр., *we walk-Ø*) и единственного (выраженного; *he walk-s*) суффикса в грамматически согласованных/несогласованных фразах с использованием пассивного экспериментального дизайна (т.е. с отвлечением внимания от аудиальных речевых стимулов), во время которого записывались данные электрической активности мозга при помощи электроэнцефалографии (ЭЭГ). Подобный пассивный дизайн широко используется в исследованиях ранней автоматической обработки (Hyder et al., 2020, 2021) и т.о. может быть применен и при анализе обработки нулевой морфемы на примере глагольного согласования по роду в русском языке (мужской — нулевой, женский — выраженный). В приведенном выше исследовании экспериментальный материал на английском языке основывался на глагольном изменении по числу, которое не идентично русскому (в русской грамматике маркируется множественное число, а единственное остается без изменений). Более того, изучение нулевых морфем не было целью эксперимента, в котором основной акцент был сделан на (рас)согласовании выраженных морфем числа (*he walk-s* vs. *we \*walk-s*); при этом стимулы различались не только числом, но и лицом. Поэтому для оптимизации парадигмы изучения обработки нулевых морфем мы приняли решение отойти от словоизменения по числу и использовать согласование по роду, где выбор — мужское нулевое (*ходил-Ø*) или женское/среднее выраженное окончание (*ходила-а/ходила-о*) — аналогично присутствует и в других частях речи, например, у существительных и кратких прилагательных, что позволит в дальнейшем расширить стимульный материал. На основании статьи Pulvermüller, Shtyrov (2003) в настоящем исследовании нулевой гипотезой для глагольного согласования по роду было взято отсутствие обработки нулевого окончания. В таком случае мы не должны обнаружить разницу в нейронных ответах между условиями с нулевым окончанием — с правильным и неправильным согласованием — в раннем временном окне обработки лингвистической информации, что будет свидетельством неавтоматичности обработки нулевой морфемы или ее отсутствия и неотделимости от основы глагола. С другой стороны, согласно теории преактивации морфосинтаксической информации, наличие значимой разли-

цы между условиями внутри группы с нулевым окончанием (правильное, неправильное и контрольный одиночный глагол), где наблюдается уменьшение амплитуды для согласованных окончаний, а не увеличение ответа на ошибку рассогласования, стало бы подтверждением рабочей гипотезы о наличии нейрофизиологических коррелятов морфосинтаксической обработки нулевой морфемы. Такой результат явится подтверждением того, что нулевое окончание обрабатывается как отдельный элемент и, следовательно, действительно присутствует в ментальной языковой системе.

## МЕТОДИКА

### Участники

Выборка включала 23 человека — праворуких носителей русского языка как родного (возраст 18–30 лет, средний возраст = 20.25, ст. отклонение = 2.5, 11 девушек), не имеющих неврологических или психологических расстройств, с нормальным или скорректированным до нормального зрением и нормальным слухом. Все участники заполнили и подписали согласие на добровольное участие в исследовании. Исследовательский проект был одобрен этической комиссией университета (НИУ ВШЭ).

### Материалы

Эксперимент задействовал два типа глагольных окончаний с изменением по роду согласования — мужское (-Ø) и женское (-а). Стимульный материал состоял из фраз типа “местоимение + глагол” с использованием местоимений “он” и “она” и 10 различных глаголов (*купить, велеть, запеть, надеть, побить, засесть, полить, попасть, пожать, суметь*) в формах мужского и женского рода прошедшего времени. Согласование глагола по роду с местоимением было правильным (50%) или неправильным (50%). Кроме того, в качестве контрольных стимулов было включено условие с одиночным глаголом без предшествующего местоимения. Ниже приведены примеры всех трех условий:

- 1) купил-Ø, купил-а (одиночный глагол без местоимения);
- 2) он купил-Ø, она купил-а (правильное согласование);
- 3) \*он купил-а, \*она купил-Ø (неправильное согласование).

Все стимулы были синтезированы в двух голосах – женском и мужском – с помощью программы Voice Reader Home 15: Test voices (Linguatex). Для контроля акустической вариативности между стимулами мы объединили синтезированные глагольные формы и местоимения во фразы вручную (средняя длительность одиночных глаголов: 663.65 мс; средняя длительность фраз с местоимением “он”: 1064.65; средняя длительность фраз с местоимением “она”: 1094.65) и записали в моно-формате .wav с помощью программы Audacity (Audacity Team) версии 2.3.0. Таким образом, следуя этой процедуре, мы обеспечили использование физически идентичных глагольных форм во всех условиях эксперимента, которые отличались между собой только комбинированием этих форм с местоимениями. Важно отметить, что после балансировки как лингвистических (морфология, длина, частота глагольных форм и биграмм, фонология), так и экстралингвистических характеристик (физические акустические особенности и голосовое сопровождение), экспериментальные стимулы отличались согласованием между субъектом и глаголом, индексированным по роду местоимения и маркированной глагольной форме.

### *Дизайн и процедура*

Экспериментальные стимулы предъявлялись аудиально в псевдослучайном порядке с межстимульным интервалом, варьируемым в диапазоне 1000–1050 мс (с шагом в 10 мс). Каждая фраза, составленная с каждым из 10 разных глаголов, повторялась 10 раз двумя голосами – женским или мужским (всего 1200 предъявлений). Стимулы предъявлялись через наушники бинаурально на приемлемом для участников уровне громкости параллельно с предъявлением беззвучного отвлекающего видеоряда (мультфильма). Во время эксперимента записывалась электрическая активность головного мозга при помощи ЭЭГ. Эксперимент состоял из четырех 10-минутных блоков, между которыми у участников было время отдохнуть и ответить на вопросы по сюжету мультфильма. Аналогично дизайну, использовавшемуся в предыдущих исследованиях (напр., Pulvermüller et al., 2008), мы проинструктировали участников о необходимости следить за сюжетом мультфильма и не обращать внимания на аудио и ввели дополнительный контроль за соблюдением испы-

туемыми пассивного режима прослушивания экспериментального аудиоряда, в виде вопросов о содержимом видеоряда. Более того, помимо вопросов о содержании отвлекающего видеоряда после эксперимента участников просили отметить в списке, какие из форм глаголов они услышали и запомнили.

### *ЭЭГ запись и предобработка данных*

Запись электрической активности мозга проводилась с помощью 128-канальной ЭЭГ-системы actiChamp (Brain Products GmbH, Германия) и 128 активных электродов, установленных в ЭЭГ-шлеме (EasyCap, Brain Products GmbH, Германия), с электродом Cz в качестве референта и заземляющим электродом на лобной части лица (10% от общей длины от инициатора до назияна), частотой дискретизации 1000 Гц и с использованием узкополосного режекторного фильтра для удаления помех электросети (50 Гц). Дополнительные электроды были установлены по бокам обоих глаз и под правым глазом для фиксации горизонтальной и вертикальной электроокулографической (ЭОГ) активности. Сопротивление сохранялось меньше 10 кΩ на протяжении всей записи.

Предобработка данных была произведена в программе BrainVision Analyzer 2.1.2 (Brain Products GmbH, Германия). Данные были отфильтрованы широкополосным фильтром в диапазоне 0.1–30 Гц. Для предварительной оценки качества данных использовались пороговые критерии отклонения амплитуды за пределы  $\pm 100$  мкВ и разницы более 100 мкВ между максимальным и минимальным значением. Для подавления окулографических артефактов использовался метод анализа независимых компонентов (ICA). Каналы с множественными артефактами, обнаруженные при первоначальной проверке данных, не включались в ICA и затем интерполировались методом триангуляции. Во время обработки данные перереферировались по отношению к общему среднему референту, посчитанному по всем ЭЭГ-каналам (без учета ЭОГ). Полученные ЭЭГ-данные были нарезаны для каждого из 12 под-условий (3 условия с 2 окончаниями в 2-х голосах) на эпохи и усреднены в интервале от –100 до 800 мс относительно начала глагольного суффикса прошедшего времени. Перед дальнейшим анализом проводилась отбраковка артефактов с использованием тех же критериев, что и при первоначальной

проверке. Итоговое количество эпох, усредненных для каждого условия у каждого испытуемого, составляло не менее 180 (то есть не менее 90% предъявлений).

### Анализ

Для статистического анализа данных мы применили кластерный метод со случайными перестановками (cluster-based random permutation analysis; Maris, Oostenveld, 2007), чтобы определить, какие компоненты в каком временном окне были чувствительны к исследуемым эффектам. С помощью данного метода мы выявили пространственные кластеры электродов со статистически значимыми различиями в амплитуде между синтаксически правильными и неправильными фразами (как с мужским нулевым, так и с женским выраженным окончанием) взятыми как показатели зависимых переменных. Этот метод позволил нам определить кластеры значимых различий между условиями с учетом всех отведений на всей эпохе (450 временных отсчетов  $\times$  124 электрода = 55800 точек выборки), при этом эффективно контролируя вероятность ошибки первого рода.

Процедура, используемая в рамках данного подхода, начинается с количественной оценки для каждой выборки (время по электродам) разницы между условиями с помощью зависимого выборочного *t*-теста (условия с правильным и неправильным согласованием и единичный глагол). Затем на основе пространственной и временной смежности формируются кластеры из всех точек выборки, уровень значимости на которых ниже или равен  $\alpha = 0.05$ . Для тех кластеров, которые имели минимум три смежные точки выборки, рассчитывалась статистика кластерного уровня (сумма всех *t*-значений внутри него). После этого с помощью процедуры случайной разбивки (в данной работе: количество случайно назначенных сегментов компонент = 1000) рассчитывалось нулевое распределение статистики кластерного уровня. После каждой рандомизации в нулевое распределение вносилась статистика кластерного уровня с наибольшим размером эффекта. Кластер считался значимым, если вероятность нулевой гипотезы была меньше или равна 0.05. Затем на втором этапе мы усредняли активность в течение установленного временного окна значимого кластера и снова делали попарные

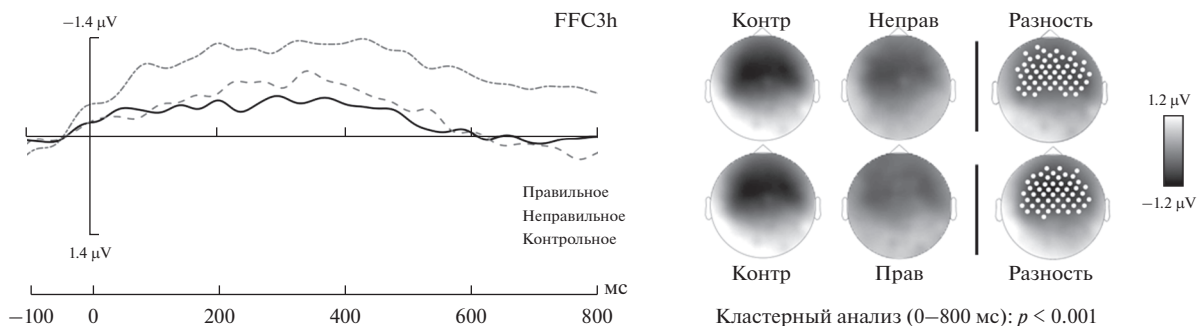
сравнения, чтобы исследовать топографию эффектов.

В рамках данной работы мы проводили сравнения условий по родовому окончанию (мужскому и женскому): сравнения проводились попарно для сопоставимых условий. Мы провели анализ непосредственно в группе условий с ключевым для данного эксперимента мужским нулевым окончанием, а также в группе с женским окончанием, сравнив ВП в правильном, неправильном и контрольном условиях. Для анализа мы объединили данные двух голосов – мужского и женского, получив в итоге 6 условий для сравнения. В качестве контроля использовались сравнения с одиночным глаголом.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

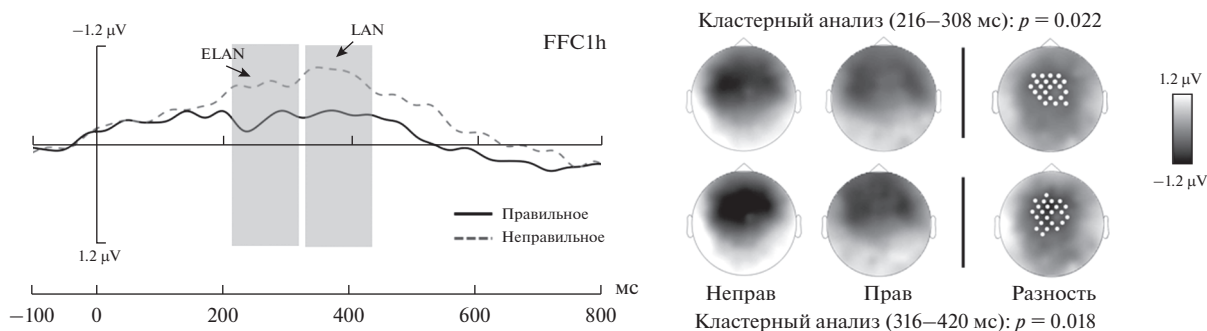
Результаты поведенческих данных опросников по сюжету отвлекающего видеоряда и по выбору услышанных глаголов показали, что участники успешно соблюдали условия эксперимента. Так, участники сосредоточились на сюжете видеоряда (среднее знач. правильных ответов = 0.91; std. отклонение = 0.05; одновыборочный *t*-тест: *t*-статистика = 2.12;  $p = 0.04$ ) и в целом не обращали внимание на аудиальную экспериментальную стимуляцию (среднее знач. правильных глагольных форм = 0.68; std. отклонение = 0.21; одновыборочный *t*-тест: *t*-статистика = 2.08;  $p = 0.04$ ; среднее знач. выбранных филлеров = 0.07; std. отклонение = 0.07; одновыборочный *t*-тест: *t*-статистика = 2.5;  $p = 0.01$ ).

Кластерный анализ с целью сравнения ВП, вызванных глаголами с мужским и женским окончаниями (правильного, неправильного и одиночного глагола), выявил статистически значимую разницу между женским и мужским окончаниями на протяжении всей эпохи (мужское правильное vs. женское правильное:  $p = 0.002$ ; мужское неправильное vs. женское неправильное:  $p = 0.002$ ; мужское одиночное vs. женское одиночное:  $p < 0.0001$ ) во всей фронтально-центральной зоне скальпа, вызванную акустическими различиями между выраженным окончанием у женских глагольных форм (-а) и нулевым мужским. Данные результаты показали, что необходимо рассматривать эти два типа окончаний отдельно.



**Рис. 1.** Усредненная по группе динамика ВП по всем условиям, топограммы и результаты кластерного анализа, в котором сравнивались контрольное условие (единичный глагол) и правильное/неправильное условия с нулевым мужским окончанием. Полученные данные основаны на статистике, проведенной по всей длине эпохи. Кластеры каналов со значимыми попарными различиями отмечены на разностной топограмме (справа) белыми точками.

**Fig. 1.** Grand-average ERP dynamics, topographic maps, and cluster analysis results for the comparison of control condition (single verb) vs. correct/incorrect conditions with zero masculine ending. The obtained data are based on statistical comparisons carried out over the entire length of the epoch. Channel clusters with significant pairwise differences are marked as white dots on the difference map (on the right).



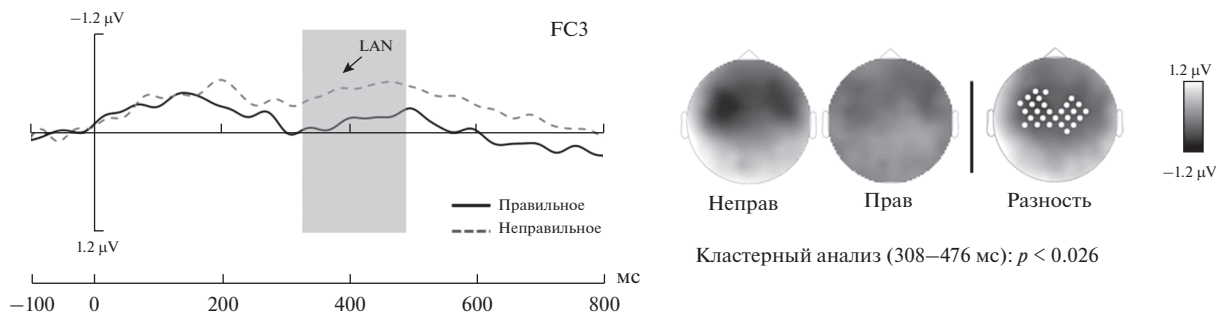
**Рис. 2.** Усредненная по группе динамика ВП по всем условиям, топограммы и результаты кластерного анализа, в котором сравнивались правильное и неправильное условия с нулевым мужским окончанием. Полученные данные основаны на статистике, проведенной по всей длине эпохи. Кластеры каналов со значимыми попарными различиями отмечены на разностной топограмме (справа) белыми точками.

**Fig. 2.** Grand-average ERP dynamics, topographic maps, and cluster analysis results for the comparison of correct vs. incorrect conditions with zero masculine ending. The obtained data are based on statistical comparisons carried out over the entire length of the epoch. Channel clusters with significant pairwise differences are marked as white dots on the difference map (on the right).

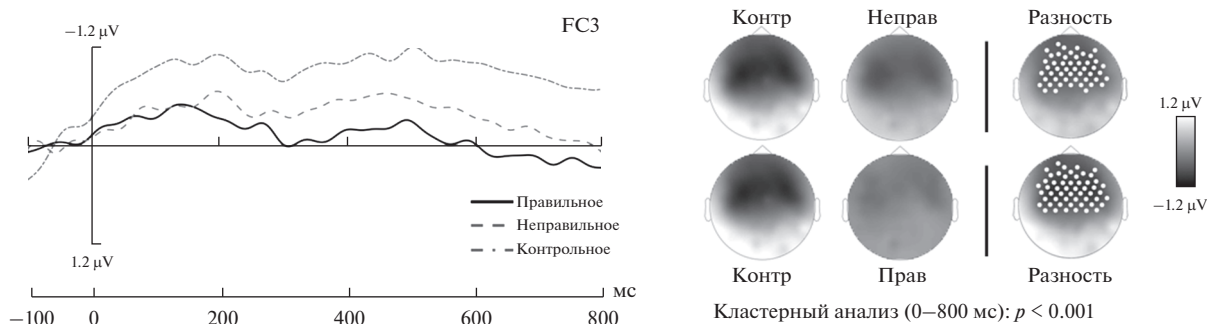
*Мужское нулевое окончание*

Условия с правильным, неправильным согласованием и условие с одиночным глаголом в мужском роде попарно сравнивались с помощью кластерного метода. Сравнение контрольного одиночного условия отдельно с правильным и неправильным условиями в обоих случаях выявило статистически значимые различия ( $p < 0.001$ ) с центрально-фронтальной локализацией. Для обоих сравнений характерно повышение амплитуды потенциала в контрольном условии (рис. 1). Сравнение синтаксически правильных и неправиль-

ных условий показало ранние статистически значимые различия между условиями на интервале 216–308 мс после начала суффикса прошедшего времени ( $p = 0.022$ ). Ответ на неправильное условие имел бóльшую амплитуду, чем на правильное. Наблюдаемый эффект имел центрально-фронтальное топографическое распределение, со сдвигом в левое полушарие, что сопоставимо с ранним компонентом ELAN (рис. 2). Этот эффект сохранился ( $p = 0.018$ ) и на более позднем интервале 316–420 мс, сопоставимом с компонентом LAN с аналогичной локализацией.



**Рис. 3.** Усредненная по группе динамика ВП по всем условиям, топограммы и результаты кластерного анализа, в котором сравнивались правильное и неправильное условия с выраженным женским окончанием. Полученные данные основаны на статистике, проведенной по всей длине эпохи. Кластеры каналов со значимыми попарными различиями отмечены на разностной топограмме (справа) белыми точками.  
**Fig. 3.** Grand-average ERP dynamics, topographic maps, and cluster analysis results for the comparison of correct vs. incorrect conditions with overt feminine ending. The obtained data are based on statistical comparisons carried out over the entire length of the epoch. Channel clusters with significant pairwise differences are marked as white dots on the difference map (on the right).



**Рис. 4.** Усредненная по группе динамика ВП по всем условиям, топограммы и результаты кластерного анализа, в котором сравнивались контрольное условие (единичный глагол) и правильное/неправильное условия с выраженным женским окончанием. Полученные данные основаны на статистике, проведенной по всей длине эпохи. Кластеры каналов со значимыми попарными различиями отмечены на разностной топограмме (справа) белыми точками.  
**Fig. 4.** Grand-average ERP dynamics, topographic maps, and cluster analysis results for the comparison of control condition (single verb) vs. correct/incorrect conditions with overt feminine ending. The obtained data are based on statistical comparisons carried out over the entire length of the epoch. Channel clusters with significant pairwise differences are marked as white dots on the difference map (on the right).

*Женское выраженное окончание*

Аналогично анализу ВП на мужское окончание мы провели сравнения условий с женским правильным, неправильным согласованием и с одиночным глаголом попарно. Кластерный анализ правильного и неправильного условий показал статистически значимые различия на интервале 308–476 мс ( $p = 0.026$ ). Ответ на неправильное условие имел бóльшую амплитуду, чем на правильное. Наблюдаемый эффект имел центрально-фронтальное топографическое распределение, со сдвигом в левое полушарие и продолжительной негатив-

ностью, сопоставимой с компонентом LAN (рис. 3).

Дополнительный попарный анализ правильного и неправильного условий с контрольным одиночным глаголом показал значимые различия по всей длине эпохи ( $p < 0.001$  в обоих случаях) во фронтальных и фронтально-центральных областях. Амплитуда ответа у контрольного условия была выше неправильного и правильного условий (рис. 4).

**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

В данной работе мы исследовали вопрос о нейрофизиологических коррелятах нулевой

морфемы и попытались найти доказательств, подтверждающие либо опровергающие ее морфосинтаксическую обработку мозгом. Мы проанализировали активность головного мозга, полученную в ответ на предъявление коротких фраз со структурой “местоимение + глагол”, содержащих мужские нулевые и женские выраженные глагольные окончания, согласованные по роду с местоимением либо нарушающие грамматические нормы согласования.

Общий анализ условий с мужским и женским окончанием показал значительное влияние акустики на амплитуду вызванного потенциала — выраженное женское окончание (-а) акустически отличается от невыраженного мужского (нулевое окончание), что привело к различиям в амплитудах ВП. В связи с этим условия с мужским и женским окончаниями рассматривались отдельно. В каждой из двух групп окончаний мы сравнили между собой синтаксически правильные и неправильные условия, с использованием одиночных глаголов в качестве контроля. Наличие морфосинтаксической связи (в данном случае — между местоимением “он” и окончанием мужского рода, или местоимением “она” и окончанием “-а”) привело к преактивации (Fonteneau, 2013, Pulvermüller, Shtyrov, 2003; Shtyrov et al., 2003) репрезентации связанной морфемы в соответствии с теорией “предсказующего кодирования” (predictive coding; Bornkessel-Schlesewsky, Schlesewsky, 2019; Friston, 2019), что, в свою очередь, снизило амплитуду ВП на предъявление последней (так как необходимый уровень активации уже частично достигнут заранее) уже на ранних этапах морфосинтаксической обработки.

Полученные данные показывают следующее распределение амплитуд по условиям (для обоих окончаний — мужского и женского): наблюдается низкая амплитуда ответов на правильные условия по сравнению как с одиночными глаголами, так и с нарушениями согласования. Условия с одиночным глаголом показали наибольшую амплитуду среди всех условий. Это может быть связано с дополнительными трудностями при поиске правильных родовых сопоставлений, так как при отсутствии определяющего местоимения не формируется шаблон для согласования по роду (Pulvermüller, Shtyrov, 2003). Однако, с другой стороны, имеющееся в нашем распоряжении контрольное условие — одиночный глагол — из-за отсутствия местоимения перед

ним заметно выделяется из стимульного ряда не только с лингвистической точки зрения, но и акустически (по длительности), что само по себе могло вызвать отличие в амплитуде. Кроме того, это условие существенно выделялось в дизайне эксперимента — число одиночных условий было меньше, чем фразовых, что могло вызвать ранний эффект негативности рассогласования, выражающийся в повышении амплитуды аналогично MMN. В будущем для более качественного контроля акустических параметров стимулов представляется необходимым использовать дополнительные контрольные стимулы. Такие стимулы могли бы включать в себя звуковую составляющую перед единичным глаголом, похожую на языковую единицу, например, неречевые акустические сигналы, синтаксически нейтральные речевые звуки, такие как заполненная пауза хезитации и т.п. Это позволит достигнуть лучшего акустического баланса между различными типами стимулов и нивелирования потенциальных нежелательных эффектов в контрольном условии, которые гипотетически могут иметь место в данной работе.

#### *Мужское нулевое vs. женское выраженное окончание*

Полученные для мужского окончания данные показали статистически значимые различия между правильными и неправильными условиями в раннем интервале 216–308 мс. При этом для правильных условий наблюдалась более низкая амплитуда, что подтверждает теорию преактивации морфосинтаксической информации (Shtyrov et al., 2003) и соответственно гипотезу о существовании репрезентации нулевой морфемы как таковой. Ранний морфосинтаксический эффект сопоставим с компонентом ELAN/sMMN и наблюдается в центрально-фронтальной части со сдвигом в левое полушарие, что согласуется с предыдущими исследованиями (Bakker et al., 2013; Halmetoja et al., 2021; Kimppa et al., 2019; Kubota et al., 2018; Leminen et al., 2013; Pulvermüller, Shtyrov, 2003). Связь данного компонента с ранней автоматической обработкой морфосинтаксической информации указывает на быструю автоматическую активацию репрезентации нулевого глагольного окончания.

Для окончания мужского рода также наблюдалась значимая разница в позднем временном окне 316–420 мс — аналогично ран-



нему интервалу, так как условие с рассогласованием показало повышенную амплитуду по сравнению с правильным согласованием. Данный морфосинтаксический эффект сопоставим с компонентом LAN и наблюдался в центрально-фронтальной части скальпа со сдвигом в левое полушарие, что согласуется с предыдущими исследованиями (Friederici, 2002; Tanner, Van Hell, 2014). Смещение локализации во фронтальную и фронтально-центральную область для эффекта LAN было показано также в ряде других исследований морфосинтаксических и синтаксических нарушений и связано с участием фронтальных областей коры (в первую очередь – нижне-лобной извилины) в обработке речевой информации в целом (Nagoort et al., 2003; Molinaro et al., 2011). Регистрация следующего за ранней автоматической обработкой более позднего эффекта подтверждает существование нескольких уровней морфосинтаксической обработки, включающих в себя как ранние, так и поздние этапы (Pulvermüller, Shtyrov, 2003; Tanner, Van Hell, 2014), отличающиеся по степени вовлечения систем внимания и когнитивного контроля.

В полученных нами данных эффект обработки окончания женского рода не наблюдался в раннем интервале и проявился позднее – разница между правильным и неправильным условиями наблюдалась в интервале 308–476 мс, что сопоставимо с компонентом LAN (Friederici, 2002; Tanner, Van Hell, 2014) со смещением во фронтально-центральную область, как и в случае с мужским окончанием. Появление компонента LAN указывает на морфосинтаксическую обработку женского окончания у глаголов в прошедшем времени (см. LAN и согласование по роду в Popov et al., 2020). Таким образом, при сравнении мужского нулевого и женского выраженного окончания наблюдалось отсутствие статистически значимых признаков ранней автоматической обработки женского окончания. С одной стороны, это может свидетельствовать о кодировании форм с нулевым словоизменением целиком, в то время как морфосинтаксическая обработка форм с выраженным словоизменением подразумевает дополнительное время для обработки акустической/фонетической составляющей, занимающей несколько десятков или даже сотен миллисекунд, и/или выбор выраженного маркера (Pinker, 2015), что приводит к позднему началу морфосинтаксической обработки, тогда как формы с

нулевым окончанием начинают обрабатываться сразу, как только становится очевидным отсутствие дополнительных морфем. С другой стороны, данное предположение не учитывает необходимость обработки других морфем, включенных в словоформы (Flick et al., 2018; Leminen et al., 2013; Marslen-Wilson, Tyler, 2007; см. также обзор Fiorentino, 2019; Gwilliams, 2020; Leminen et al., 2019). Глагольные формы, используемые в нашем эксперименте, включали несколько морфем (глагольный суффикс после корня и суффикс прошедшего времени помимо родового маркера), чьи характеристики требуют поморфемной обработки не только глагольных форм с женским окончанием, но и с мужским нулевым. Таким образом, выделение обработки нулевого окончания от обработки остальных морфем так или иначе подтверждает реальность нулевой морфемы и ее активации в процессе морфосинтаксической обработки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный эксперимент направлен на проверку универсальных грамматических подходов к пониманию языковой системы, в особенности к ее флективной (словоизменяющей) части. Постулирование существования абстрактных элементов в языковой системе не всегда бесспорно, так как зачастую оно не базируется на эмпирических данных, подтверждающих активацию соответствующих нейрокогнитивных процессов. Представленные в настоящей статье данные позволили проверить гипотезу о наличии изменений в нейронной активности отделов головного мозга, связанных с обработкой нулевой морфемы. Результаты исследования показали, что на примере глагольного словоизменения по роду нулевая морфема обрабатывается нашим мозгом наряду с выраженными морфемами.

Несмотря на полученные данные, представляется необходимым дальнейшее исследование данного вопроса. Будущие эксперименты потребуют усовершенствования (расширения и дополнения) стимульного материала с большим контролем акустики, а также смогут уточнить полученные результаты с помощью других методов, таких, как магнитоэнцефалография (МЭГ) или фМРТ, позволяющих провести нейроанатомическую локализацию процесса активации нулевой морфемы в моз-

ге. Таким образом, нейрокогнитивные исследования языковых процессов позволят в будущем решить проблему отсутствия когнитивных доказательств объективности отдельных составляющих современной лингвистической теории и построить научно-исследовательский мост между двумя науками. Дальнейшая проверка постулатов лингвистической теории с помощью методов когнитивной нейронауки может привести к ее более объективному развитию и расширению, что приведет к лучшему пониманию нейролингвистических процессов, а также расширит сферу применения лингвистической теории в области смежных наук.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование было проведено с использованием Уникальной научной установки НИУ ВШЭ «Автоматизированная система неинвазивной стимуляции мозга с возможностью синхронной регистрации биотоков мозга и отслеживания глазодвижения при финансовой поддержке Российской Федерацией, грант № 075-15-2021-673.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bakker I., MacGregor L. J., Pulvermüller F., Shtyrov Y.* Past tense in the brain's time: Neurophysiological evidence for dual-route processing of past-tense verbs. *NeuroImage*. 2013. 71: 187–195.
- Bornkessel-Schlesewsky I., Schlesewsky M.* Toward a neurobiologically plausible model of language-related, negative event-related potentials. *Frontiers in psychology*. 2019. 10: 298.
- Chomsky N.* Aspects of the Theory of Syntax. MIT press. 2014. 11.
- Dahl E., Fábregas A.* Zero morphemes. *Oxford Research Encyclopedia of Linguistics*. 2018.
- Fiorentino R.* Issues in neurolinguistic studies of morphology. *Oxford Research Encyclopedia of Linguistics*. 2019.
- Flick G., Oseki Y., Kaczmarek A. R., Al Kaabi M., Marantz A., Pylkkänen L.* Building words and phrases in the left temporal lobe. *Cortex*. 2018. 106: 213–236.
- Friederici A.D.* Towards a neural basis of auditory sentence processing. *Trends in cognitive sciences*. 2002. 6(2): 78–84.
- Friston K.J.* Waves of prediction. *PLoS biology*. 2019. 17(10): e3000426.
- Fonteneau E.* Structural syntactic prediction measured with ELAN: Evidence from ERPs. *Neuroscience letters*. 2013. 534: 211–216.
- Gwilliams L.* How the brain composes morphemes into meaning. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2020. 375(1791): 20190311.
- Hagoort P., Wassenaar M., Brown C.M.* Syntax-related ERP-effects in Dutch. *Cognitive Brain Research*. 2003. 16(1): 38–50.
- Halmetoja S.* The processing of inflected spoken words in mono- and bilinguals: an event-related potential study. 2021.
- Hanna J., Pulvermüller F.* Congruency of Separable Affix Verb Combinations Is Linearly Indexed by the N400. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2018. 12: 219.
- Hyams N.* The effects of core and peripheral grammar on grammatical development in children. UCLA, unpublished ms. 1987.
- Hyder R., Højlund A., Jensen M., Johnsen E.L., Østergaard K., Shtyrov Y.* STN-DBS affects language processing differentially in Parkinson's disease: Multiple case MEG study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2021. 144(2): 132–141.
- Hyder R., Højlund A., Jensen M., Johnsen E.L., Østergaard K., Shtyrov Y.* Objective assessment of automatic language comprehension mechanisms in the brain: Novel E/MEG paradigm. *Psychophysiology*. 2020. 57(5): e13543.
- Kimppa L., Shtyrov Y., Hut S.C., Hedlund L., Leminen M., Leminen A.* Acquisition of L2 morphology by adult language learners. *Cortex*. 2019. 116: 74–90.
- Kubota M., Ono Y., Ishiyama A., Zouridakis G., Papanicolaou A.C.* Magnetoencephalography reveals mismatch field enhancement from unexpected syntactic category errors in English sentences. *Neuroscience Letters*. 2018. 662: 195–204.
- Leminen A., Smolka E., Dunabeitia J.A., Pliatsikas C.* Morphological processing in the brain: The good (inflection), the bad (derivation) and the ugly (compounding). *Cortex*. 2019. 116: 4–44.
- Leminen A., Leminen M., Kujala T., Shtyrov Y.* Neural dynamics of inflectional and derivational morphology processing in the human brain. *Cortex*. 2013. 49(10): 2758–2771.
- Lucchese G., Hanna J., Autenrieb A., Miller T.M., Pulvermüller F.* Electrophysiological evidence for early and interactive symbol access and rule processing in retrieving and combining language constructions. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2017a. 29(2): 254–266.
- Lucchese G., Pulvermüller F., Stahl B., Dreyer F.R., Mohr B.* Therapy-induced neuroplasticity of language in chronic post stroke aphasia: a mismatch negativity study of (A) Grammatical and meaningful/less mini-constructions. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2017b. 10: 669.
- Marchman V.A.* Children's productivity in the English past tense: The role of frequency, phonology, and neighborhood structure. *Cognitive science*. 1997. 21(3): 283–303.
- Maris E., Oostenveld R.* Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of neuroscience methods*. 2007. 164(1): 177–190.

- Marslen-Wilson W.D., Tyler L.K.* Morphology, language and the brain: the decompositional substrate for language comprehension. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2007. 362(1481): 823–836.
- Molinaro N., Barber H.A., Carreiras M.* Grammatical agreement processing in reading: ERP findings and future directions. *Cortex*. 2011. 47(8): 908–930.
- Oltra-Massuet I., Sharpe V., Neophytou K., Marantz A.* Syntactic priming as a test of argument structure: A self-paced reading experiment. *Frontiers in psychology*. 2017. 8: 1311.
- Pinker S.* Words and rules: The ingredients of language. Basic Books. 2015.
- Popov S., Miceli G., Ćurčić-Blake B., Bastiaanse R.* The role of semantics and repair processes in article-noun gender disagreement in Italian: An ERP study. *Brain and Language*. 2020. 206: 104787.
- Pulvermüller F., Shtyrov Y., Hasting A.S., Carlyon R.P.* Syntax as a reflex: Neurophysiological evidence for early automaticity of grammatical processing. *Brain and language*. 2008. 104(3): 244–253.
- Pulvermüller F., Shtyrov Y.* Automatic processing of grammar in the human brain as revealed by the mismatch negativity. *Neuroimage*. 2003. 20(1): 159–172.
- Regel S., Kotz S.A., Henseler I., Friederici A.D.* Left inferior frontal gyrus mediates morphosyntax: ERP evidence from verb processing in left-hemisphere damaged patients. *Cortex*. 2017. 86: 156–171.
- Sag I.A., Fodor J.D.* Extraction without traces. *West coast conference on formal linguistics*. 1994. 13: 365–384.
- Sahin N.T., Pinker S., Halgren E.* Abstract grammatical processing of nouns and verbs in Broca's area: evidence from fMRI. *Cortex*. 2006. 42(4): 540–562.
- Schremm A., Novén M., Horne M., Roll M.* Brain responses to morphologically complex verbs: An electrophysiological study of Swedish regular and irregular past tense forms. *Journal of Neurolinguistics*. 2019. 51: 76–83.
- Schremm A., Novén M., Horne M.* Cortical thickness of planum temporale and pars opercularis in native language tone processing. *Brain and Language*. 2018. 176: 42–47.
- Shtyrov Y., Pulvermüller F., Näätänen R., Ilmoniemi R.J.* Grammar processing outside the focus of attention: an MEG study. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2003. 15(8): 1195–1206.
- Tanner D., Van Hell J.G.* ERPs reveal individual differences in morphosyntactic processing. *Neuropsychologia*. 2014. 56: 289–301.

## NEUROPHYSIOLOGICAL CORRELATES OF ZERO MORPHEME PROCESSING: ERP DATA

Maria Alekseeva<sup>a, #</sup>, Andriy Myachykov<sup>a, b</sup>, Yury Shtyrov<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Centre for Cognition and Decision Making, Institute for Cognitive Neuroscience, Higher School of Economics, Moscow, Russia

<sup>b</sup>Department of Psychology, Northumbria University Newcastle, Newcastle-upon-Tyne, UK

<sup>c</sup>Center of Functionally Integrative Neuroscience (CFIN), Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark

<sup>#</sup>e-mail: alexeevamarly8@gmail.com

Language functioning as a communicative system is described by a multitude of linguistic theories, which are not always consistent with each other and do not have strong cognitive and/or neurobiological bases. One of the most striking examples is the “zero morpheme” proposed by the Universal Grammar theory, which has only an abstract meaning and no phonological representation (for example, null case affix: *stol-Ø* (Nominative; *table<sub>NOM}</sub>*) vs. *stol-a* (Accusative; *table<sub>ACC}</sub>*). To address the question of neurocognitive processing of the zero morpheme, we ran an EEG experiment with passive non-attend design. Experimental stimuli included phrases with correct and incorrect pronoun-verb gender agreement (null: *he bought-Ø*, filled: *\*he bought-FEM*) and single verbs as a control. During the ERP analysis we found higher activation for the conditions of zero morpheme agreement violations ( $p = 0.036$ ) started from ~200 ms (ELAN), reflecting an early automatic syntactic processing of the zero morpheme. Results support the priming hypothesis for conditions with zero morpheme and its activation during language processing.

**Keywords:** speech processing, neurolinguistics, language theories, zero morpheme, EEG

## ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ) ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821.2

### ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ МОДУЛИРУЕТ КОМПОНЕНТ НЕГАТИВНОСТИ РЕЗУЛЬТАТА ДЕЙСТВИЯ В МОНЕТАРНОЙ ИГРЕ

© 2022 г. А. А. Горин<sup>1, 2, \*</sup>, В. А. Ключников<sup>1</sup>, И. И. Дутов<sup>1</sup>, В. В. Моисеева<sup>1</sup>,  
В. А. Ключарев<sup>1</sup>, А. Н. Шестакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт когнитивных нейронаук, Национальный исследовательский университет  
Высшая школа экономики, Москва, Россия

<sup>2</sup>Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени В. Зельмана,  
Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия

\*e-mail: gorinspbu@gmail.com

Поступила в редакцию 15.03.2022 г.

После доработки 10.05.2022 г.

Принята к публикации 27.06.2022 г.

Настоящее исследование было направлено на изучение нейрофизиологических эффектов транскраниальной стимуляции постоянным электрическим током (tDCS) в отношении компонента вызванных потенциалов, называемого “негативность результата действия” (feedback-related negativity, FRN). Испытуемые выполняли задачу на отложенное денежное подкрепление, во время которой пытались избежать денежных потерь различной величины. Мы сравнили амплитуду FRN в ответ на информацию о денежной потере в контрольной группе с группой, получавшей катодную стимуляцию вентромедиальной префронтальной коры. Основываясь на имеющихся в литературе данных, мы предположили, что катодная tDCS будет подавлять амплитуду компонента FRN. Вопреки нашей гипотезе, величина компонента в группе стимуляции была значимо выше, чем в контрольной группе. Данные результаты могут служить как дополнительным свидетельством усиливающего действия катодной tDCS, так и привести к предположению о том, что нейросети, участвующие в генерации сигнала при обработке денежной потери, отличаются от таковых при игре, не связанной с денежным вознаграждением.

*Ключевые слова:* ЭЭГ, вызванные потенциалы, ТЭС

**DOI:** 10.31857/S0044467722050069

#### Глоссарий:

ERN – error related negativity, негативность, связанная с ошибкой

FRN – feedback-related negativity, негативность результата действия

MID – monetary incentive delay task, задача на отложенное денежное подкрепление

MMN – mismatch negativity, негативность рассогласования

RewP – reward positivity, связанная с наградой позитивность

RPE – reward prediction error, ошибка предсказания подкрепления

tDCS – transcranial direct current stimulation, транскраниальная стимуляция постоянным током

ВП – вызванный потенциал

ОЦ – ожидаемая ценность

ТЭС – транскраниальная электростимуляция

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ЭОГ – электроокулограмма

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

#### ВВЕДЕНИЕ

Обучение с подкреплением является одним из основных механизмов адаптации организма к меняющейся окружающей среде. Реакция на обратную связь является важнейшим элементом обучения, а изучение нейро-

нальных механизмов, связанных с обработкой обратной связи, в последнее время оказалось в фокусе исследований о принятии решений человеком, во многом благодаря развитию неинвазивных технологий и искусственного интеллекта (теория обучения с подкреплением, позволившая транслировать выдающиеся результаты, полученные на животных моделях (Glimcher, 2003), на поведение человека). Для исследований в области нейроэкономики изучение физиологических данных, связанных с обработкой ошибок предсказания, величины подкрепления и адаптации поведения являются исключительно важными. Получение новой информации о биологии принятия решений позволяет прийти к оптимизации и построению новых математических моделей поведения и приблизиться к пониманию фундаментальных механизмов, определяющих экономическое поведение человека.

Для того чтобы связать изменения в поведении с данными о работе мозга, используются различные неинвазивные методы, наиболее распространенными среди которых являются функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) и электроэнцефалография (ЭЭГ). В исследованиях ЭЭГ, посвященных обработке результата действия, реакция на обратную связь связывается с компонентом вызванных потенциалов (ВП), который называют негативностью результата действия (feedback-related negativity, FRN). FRN манифестирует примерно через 200 мс после предъявления негативной обратной связи: в пробах с неудачным результатом негативное отклонение ВП существенно выше, чем в успешных (Gehring, Willoughby, 2002; Miltner et al., 1997; Potts et al., 2006; Ruchow et al., 2002; Nieuwenhuis et al., 2005; Zhou et al., 2010). Данный компонент ВП часто интерпретируют как коррелят сигнала о необходимости скорректировать поведение и связывают с влиянием на структуры стриатума, отвечающие за подкрепление (для обзора см. (Krigolson, 2018; Glazier et al., 2018)).

Среди множества экспериментальных задач (часто — экономических игр), используемых в нейробиологических исследованиях принятия решений человеком, задача на отложенное денежное подкрепление (англ. monetary incentive delay task, MID) является широко используемой парадигмой. С ее помощью изучаются нейрональные механизмы, обеспечивающие ассоциацию “стимул-под-

крепление”. Первоначально MID-задача была описана в исследованиях обработки выигрышей и потерь с помощью фМРТ (Knutson et al., 2000). В последующих исследованиях методами с более высоким временным разрешением (ЭЭГ и МЭГ) MID-задача использовалась для изучения динамики обработки вознаграждения (Broyd et al., 2012; Doñamayo et al., 2012; Thomas et al., 2013). Данная парадигма подразумевает использование стимулов, которые кодируют как величину, так и вероятность предполагаемого подкрепления, и позволяет исследовать влияние этих компонентов ожидаемой ценности (ОЦ) на нейронную активность, связанную с обработкой как самих стимулов, так и обратной связи (Knutson et al., 2005). В первоначальном исследовании с использованием фМРТ (Knutson et al., 2000) зрительный стимул предсказывал вероятность и величину денежной выгоды, то есть кодировал ожидаемую ценность, связанную с конкретным изображением. Результаты исследования показали, что прилежащее ядро активировалось пропорционально ОЦ в ответ на предъявление соответствующего изображения, что свидетельствует о быстрое появление связи между стимулом и денежным подкреплением. Дальнейшие исследования с использованием метода ЭЭГ, где определенное денежное подкрепление было связано со звуковыми стимулами, показали, что во время MID-задачи FRN, который является кандидатом на роль нейрофизиологического коррелята сигнала ошибки предсказания вознаграждения (reward prediction error, RPE), мог наблюдаться как в игре на избегание денежных потерь, так и в игре на увеличение приобретений (Walsh, Anderson, 2012; Sambrook, Goslin, 2014).

Более того, ЭЭГ-результаты, продемонстрированные нами в ранее опубликованных работах, показали, что амплитуда этого компонента ВП была чувствительна к вероятности и величине вознаграждения в версии задачи, ориентированной на получение прибыли, и к величине денежных потерь в версии MID-задачи, направленной на предотвращение денежных потерь (Krugliakova et al., 2018; Gorin et al., 2020).

В серии исследований, проведенных нашей группой, было установлено, что ассоциация ранее нейтрального звукового стимула с конкретной ОЦ вызывает изменения компонентов ВП, наблюдаемых в пассивной “оддболл-задаче” (англ. oddball — странный

мяч; (Näätänen et al., 2004)), где респонденты не реагируют на стимулы, слушая ряды звуковых сигналов. Выполнение MID-задачи на избегание потерь и установление ассоциации между ранее нейтральными звуковыми стимулами и определенной суммой потерь приводили к пластическим изменениям слуховой коры, что отражалось в росте негативности рассогласования (англ. mismatch-negativity, MMN), компонента слуховых вызванных потенциалов (ВП), наблюдаемого во время оддболл-задачи (Garrido et al., 2008; Näätänen et al., 2004). Кроме того, было установлено, что на индивидуальном уровне такие изменения амплитуды MMN коррелировали с чувствительностью компонента FRN к величинам потерь (Krugliakova et al., 2019; Gorin et al., 2020). Однако такая корреляция не может прямо указать на наличие причинно-следственной связи между пластичностью сенсорной коры и активностью областей, обрабатывающих обратную связь.

С другой стороны, неинвазивные методы стимуляции мозга, такие как транскраниальная электрическая или магнитная стимуляция (ТЭС и ТМС соответственно), известны как подходы, которые могут напрямую влиять на активность коры головного мозга, что дает исследователям возможность относительно избирательной модуляции фоновой возбудимости коры (Been et al., 2007; Hanley et al., 2016; Boroda et al., 2020; Rahimi et al., 2019; Gordon et al., 2018; Matsushita et al., 2021; Noreika et al., 2020; Schaworonkow et al., 2019). Такой подход был использован в комбинированном ТЭС-ЭЭГ-исследовании (Reinhart, Woodman, 2014), посвященном изучению изменений амплитуды компонента негативности, связанного с ошибкой (англ. error-related negativity, ERN), который наблюдается вскоре после совершения ошибочного действия (Falkenstein et al., 1990), и компонента, связанного с обработкой негативной обратной связи, проявляющегося вскоре после появления информации о результате действия (Miltner et al., 1997), негативности результата действия (англ. feedback-related negativity, FRN). Исследователи показали, что с помощью ТЭС постоянным током (англ. transcranial direct current stimulation, tDCS) возможно воздействовать на источники ERN и FRN. Предполагается, что источники электрической активности, генерирующие эти компоненты, лежат в медиальной префронтальной коре и отражают вовлечение механизмов контроля исполни-

тельных функций, отвечающих за распознавание ошибки (Gehring et al., 1993, 2012) и, в общем и целом, обеспечивающих обучение с подкреплением (Holroyd, Coles, 2002; Alexander, Brown, 2011). Исследователи установили, что анодная tDCS усиливает, тогда как катодная tDCS подавляет величину вызванных ответов как в компоненте ERN, так и в FRN по сравнению с фиктивной (плацебо) стимуляцией (Reinhart, Woodman, 2014). Наличие способа эффективно и избирательно модулировать ответ корковых структур, генерирующих FRN, открывает возможность к изучению причинно-следственных связей между чувствительностью данного компонента к величине ОЦ и пластическими изменениями в компоненте НР, которые наша группа наблюдала в предыдущих экспериментах. Однако необходимо принимать во внимание, что исследований, посвященных влиянию tDCS на амплитуду FRN, весьма немного, а парадигмы, которые в них используются, до сих пор не позволяли изучать нейробиологические механизмы денежного подкрепления. Таким образом, перед тем как проводить исследование, направленное на изучение причинно-следственных связей между изменениями MMN и свойствами FRN, было принято решение проверить эффективность влияния tDCS на амплитуду FRN в контексте MID-задачи. Чтобы оценить влияние tDCS на амплитуду FRN, мы воспроизвели монтаж стимуляции, описанный в (Reinhart, Woodman, 2014), и использовали катодную tDCS для модуляции величины FRN в версии задачи MID для предотвращения потерь (Gorin et al., 2020).

Данное исследование посвящено изучению tDCS-модуляции амплитуды компонента FRN во время выполнения MID-задачи, где в качестве негативного подкрепления использовались денежные потери. Мы предположили, что эффект катодной tDCS будет отражаться в значительном подавлении амплитуды FRN по сравнению с плацебо-стимуляцией. Результаты этого исследования могут открыть перспективу для более подробного изучения механизмов сенсорной пластичности в результате ассоциации стимулов и денежных результатов.

## МЕТОДИКА

В эксперименте приняли участие 30 здоровых правшей (18 женщин в возрасте  $23 \pm 2$  го-

да). Половина участников сформировала группу катодной стимуляции (из них 10 женщин), тогда как другая получила фиктивную (плацебо) стимуляцию (из них 8 женщин). Все испытуемые имели нормальное или скорректированное до нормального зрение и перед экспериментом прочитали и подписали информированное согласие. Исследование было одобрено комитетом НИУ ВШЭ по этике.

Во время MID-задания участников просили как можно быстрее нажимать кнопку (одинаковую для всех условий), когда в центре экрана на короткое время появлялась мишень (белый квадрат). После задержки они получали обратную связь: если испытание прошло успешно, на экране появлялась зеленая цифра “0”; в противном случае программа информировала участников о сумме, которую они потеряли (например, 50). Денежное подкрепление кодировалось звуковым сигналом, который предшествовал появлению цели на 2000–2500 мс. Выполнение задания считалось успешным, если кнопка была нажата до того, как цель исчезла. Вероятностью исхода управляли, регулируя длительность целевого стимула с помощью адаптивного алгоритма, который следовал за результатами участников таким образом, чтобы для каждого типа испытаний они преуспели в 60% случаев, таким образом, для каждого звука набиралось  $60 \pm 5$  эпох с успешными исходами и  $40 \pm 5$  с неудачными (подобный подход использовался в оригинальном исследовании (Knutson et al., 2000)). Чтобы обнаружить изменения в ответах коры головного мозга, связанных с ожидаемым подкреплением, мы организовали три различных контекста игры: малые, большие и сильно различающиеся потери (МП, БП, СРП соответственно), когда можно было потерять 1 или 2, 50 или 51 и 1 или 50 рублей соответственно. Задача была разбита на шесть блоков, по два блока на каждый. В каждом блоке использовались только два стимула и два соответствующих им денежных подкрепления. Если участник нажимал кнопку несколько раз или нажимал кнопку до появления цели, экран обратной связи возвращал изображение трех восклицательных знаков “!!!” красного цвета, что указывало на ошибку в выполнении задачи. Впоследствии данная проба не считалась завершенной и повторялась во время игры, чтобы сохранить соотношение в 50 проб на стимул. Перед MID-сессией участники получали

сумму денег в размере 4000 рублей. Их структурировали, что они могут потерять часть этих денег во время игры, а их компенсация за участие зависит от оставшейся суммы. Важно отметить, что шесть слуховых стимулов (325, 381, 440, 502, 568 и 637 Гц) составляли три пары стимулирующих сигналов, которые предсказывали низкие и высокие потери: –1 или –2, –50 или –51, –1 или –50 рублей (МП, БП, СРП соответственно). Таким образом, в МП- и ВП-контекстах разница между исходами равнялась 1 рубль, что не имело значения в контексте начальной суммы (4000 рублей), тогда как в СРП-контексте разница между исходами составляла 49 рублей. Следовательно, участники были более мотивированы различать сигналы для максимизации денежных результатов в контексте СРП. Этот дизайн позволил нам отделить влияние контекста игры от влияния размера подкрепления. Каждая пара звуковых подсказок была случайным образом представлена в блоках из 50 испытаний. В целом каждая сессия MID-задачи состояла из шести блоков, так что каждый из трех типов контекста появлялся дважды в ходе эксперимента. Размер выборки был слишком мал для полной рандомизации, поэтому мы уравнивали акустическое соответствие стимула и результата, используя шесть основных комбинаций (см. дополнительные материалы, табл. 1). Таким образом, сопоставление сигнал-результат между более низкой/высокой частотой и более низкой/высокой величиной результата было уравновешено среди участников (подробнее см. сопровождающие материалы). Длительность предъявления первого целевого стимула в основном эксперименте была основана на среднем времени реакции в коротком предварительном тесте, когда участники быстро реагировали на ту же мишень, которая появлялась в центре экрана в течение 400 мс. Каждому блоку предшествовала обучающая часть, где участники ассоциировали слуховые сигналы с денежными результатами. На экране выводились два числа, обозначающих размер потерь в данном блоке. После звукового сигнала они выбирали соответствующую сумму с помощью одной из двух кнопок (стрелки влево и вправо) и получали обратную связь. Если участник был успешен в последних 8 из 10 испытаний, обучение прекращалось и запускалась MID-задача. Электростимуляция проводилась заранее, до обучения и собственно монетарной игры (схемы, иллюстрирующие

особенности проведения эксперимента, представлены в дополнительных материалах).

### *tDCS*

tDCS проводили с помощью электростимулятора StarStim и пары проводящих резиновых электродов. Прямоугольные электроды помещали в пропитанные физиологическим раствором синтетические губки (активный электрод, 19,25 см<sup>2</sup>; референтный, 52 см<sup>2</sup>) и фиксировали в нужных позициях с помощью шапочки и бандажа. Положения электродов были аналогичны работе Рейнхарта и Вудмана (Reinhart, Woodman, 2014). Активный электрод помещали в положение FCz по системе 10–10; референт располагался на щеке, слева или справа (одинаковое количество раз для каждой группы; модель распределения тока см. в дополнительных материалах). Сила тока составляла 1 мА; продолжительность эффекта была увеличена с помощью модифицированного паттерна tDCS: 9 минут стимуляции – 3 минуты отдыха – 9 минут стимуляции, чтобы гарантировать, что постэффект стимуляции будет длиться в течение всей MID-задачи (Monte-Silva et al., 2010).

### *ЭЭГ*

Регистрация ЭЭГ осуществлялась с использованием системы BrainProducts ActiChamp с 60 активными электродами, расположенными в соответствии с расширенной версией системы 10–20. Активные электроды реферировали к усредненному сигналу от пары электродов, расположенных на сосцевидных отростках. Электроокулограмму (ЭОГ) регистрировали с помощью электродов, расположенных под правым глазом и на левой скуле, таким образом, получая 2 канала, содержащих информацию о горизонтальных и вертикальных движениях глаз. Заземляющий электрод располагался в позиции Frz. Импеданс электродов перед началом записи поддерживался на уровне ниже 5 кОм. Мы провели анализ ЭЭГ с помощью программного обеспечения Brainstorm (Tadel et al., 2004). Сначала записи были визуально проверены на наличие артефактов. Шумные сегменты исключались из дальнейшего анализа. Затем данные ЭЭГ фильтровались в диапазоне от 1 до 40 Гц. Чтобы скорректировать артефакты движения глаз, мы использовали анализ независимых компонент JADE (ICA). Компоненты движения глаз удалялись в соответствии с их топографией и корреляцией с ЭОГ. После предварительной обработки мы импортировали эпохи от –200 до 800 мс с поправкой на базовую линию (от –100 до 0 мс), привязанные к появлению обратной связи. Полученные эпохи сортировались по значению звуковой подсказки и результату пробы, то есть на каждый тип звуковой подсказки приходилось два варианта – положительный (60 ± 5 эпох) и негативный (40 ± 5 эпох) исход. Для получения индивидуальных ВП эпохи усреднялись согласно типу пробы.

Мы сравнили разностные ВП (проигрыш минус выигрыш) между экспериментальной и плацебо группами попарно для каждого типа денежных потерь, фокусируясь на временном окне 200–300 мс. Для получения общей картины мы также сравнили усредненные по состояниям ВП между группами. В обоих случаях проводилась серия парных перестановочных тестов на всех электродах. Результаты были скорректированы на множественные сравнения методом контроля ожидаемой доли ложных отклонений гипотез (false discovery rate, FDR).

### *Статистическая обработка*

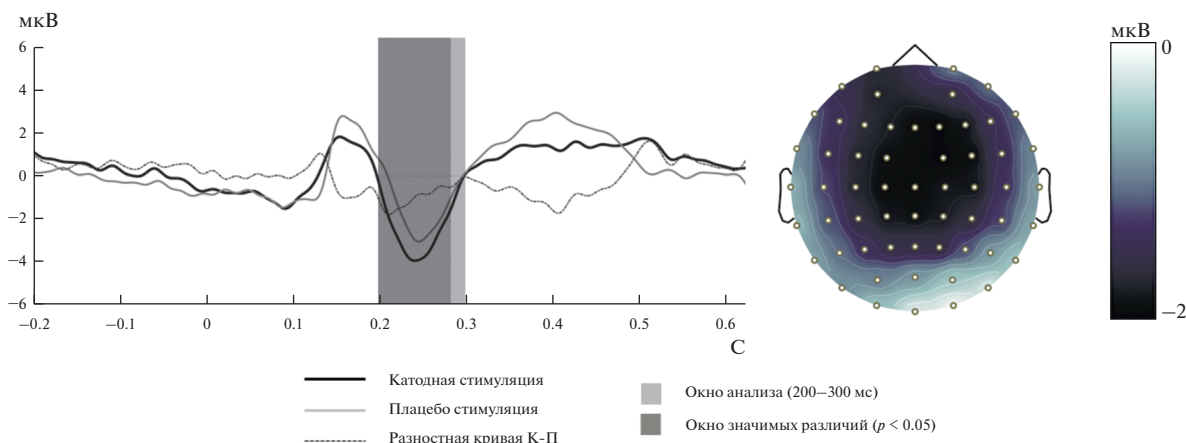
Мы сравнили разностные ВП (проигрыш минус выигрыш) между экспериментальной и плацебо группами попарно для каждого типа денежных потерь, фокусируясь на временном окне 200–300 мс. Для получения общей картины мы также сравнили усредненные по состояниям ВП между группами. В обоих случаях проводилась серия парных перестановочных тестов на всех электродах. Результаты были скорректированы на множественные сравнения методом контроля ожидаемой доли ложных отклонений гипотез (false discovery rate, FDR).

Для проверки влияния других факторов на FRN мы усреднили сигнал, наблюдаемый на отведении Cz во временном окне 200–260 мс (согласно Gorin et al., 2020). Влияние стимуляции на результаты измерений амплитуд ВП в зависимости от условий и контекста экспериментальной задачи оценивалось методом дисперсионного анализа с факторами Стимуляция (катодная или плацебо), Контекст (МП, БП или СРП) и Величина потерь (меньшая или большая). Дисперсионный анализ был выполнен в программном обеспечении STATISTICA 12.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Для получения общей картины мы также сравнили усредненные по состояниям ВП между двумя группами (FRN выражен существенно больше у группы, получавшей стимуляцию, см. рис. 1). На рис. 1 (слева) представлены кривые ВП для двух групп, усредненные по условиям стимуляции, и разница между ними. На правой панели представлена изопотенциальная карта разностного ВП, латентность 230 мс. Видно, что амплитуда FRN





**Рис. 1.** Слева: кривые ВП для двух групп, усредненные по условиям стимуляции, и разница между ними. Отведение Cz. Справа: изопотенциальная карта разностного ВП, латентность 230 мс. Амплитуда FRN существенно выше у группы, получившей катодную стимуляцию. Распределение поля для разностной кривой демонстрирует фронто-центральную выраженность компонента, характерную для FRN.

**Fig. 1.** On the left: ERP curves for the two groups, averaged over stimulation conditions, and the difference between them. Cz electrode site. On the right: difference ERP isopotential map, latency 230 ms. The FRN amplitude is significantly higher in the cathodic stimulation group. The field distribution for the difference curve demonstrates the fronto-central distribution of the component, which is specific of FRN.

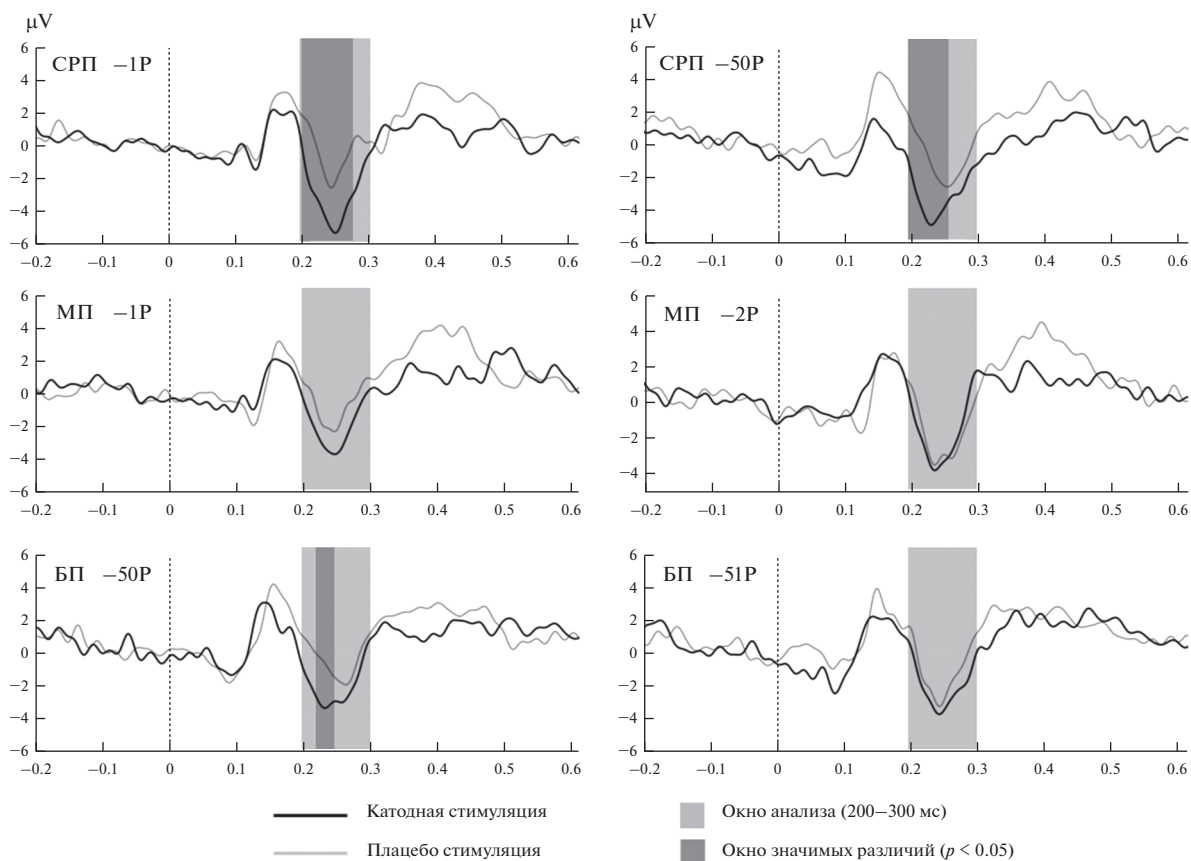
существенно выше у группы, получившей катодную стимуляцию. Распределение поля для разностной кривой демонстрирует фронто-центральную выраженность компонента, характерную для FRN. Далее мы сравнили разностные ВП (проигрыш минус выигрыш) между экспериментальной и плацебо группами попарно для каждого типа денежных потерь, фокусируясь на временном окне 200–300 мс. Статистический анализ показал, что компонент FRN был значительно более выражен в группе, получавшей стимуляцию, по сравнению с плацебо-группой в контексте СРП, в следующих временных интервалах: 200–270 мс, меньшая сумма; 200–260 мс, большая сумма (см. рис. 2), а также в контексте БП, меньшая сумма (220–242 мс). Результаты были скорректированы на множественные сравнения методом FDR (false discovery rate).

Для проверки влияния других факторов на FRN мы усреднили сигнал, наблюдаемый на отведении Cz во временном окне 200–260 мс (согласно (Gorin et al., 2020)), и использовали дисперсионный анализ с факторами Стимуляция (катодная или плацебо), Контекст (МП, БП или СРП) и Величина потерь (меньшая или большая). Анализ выявил значимый эффект Стимуляции ( $F(2, 28) = 6.99$ ,  $p = 0.013$ ,  $\eta^2_p = 0.2$ ), где катодная стимуляция приводила к значительно более выраженно-

му сигналу FRN, чем ложная (3.24 и  $-1.03$  мкВ соответственно; см. рис. 2, 3). Влияние факторов Контекст и Величина потерь было незначимым, равно как и их взаимодействие ( $p > 0.13$ ) (рис. 3).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование было посвящено проверке гипотезы о том, что катодная стимуляция постоянным током префронтальной коры приведет к подавлению амплитуды FRN в задаче на отложенное денежное вознаграждение. В предыдущих исследованиях с использованием ЭЭГ мы показали, что эта нейроэкономическая задача вызывает пластические изменения в слуховой коре для звуков, кодирующих большие потери в контексте малых (Gorin et al., 2021). Вопреки первоначальной гипотезе о том, что катодная стимуляция вызывает ослабление FRN, в нашем исследовании катодная стимуляция способствовала значительно более выраженному FRN-сигналу по сравнению с плацебо: амплитуда FRN у группы, получившей катодную стимуляцию, была на 2.2 мкВ выше, нежели в контрольном условии (плацебо-стимуляция). Таким образом, результат действия катодной tDCS оказался прямо противоположным тому, который наблюдали в своей работе Reinhart и Woodman (2014). Напомним, что Reinhart и Woodman установили, что анодная tDCS уси-



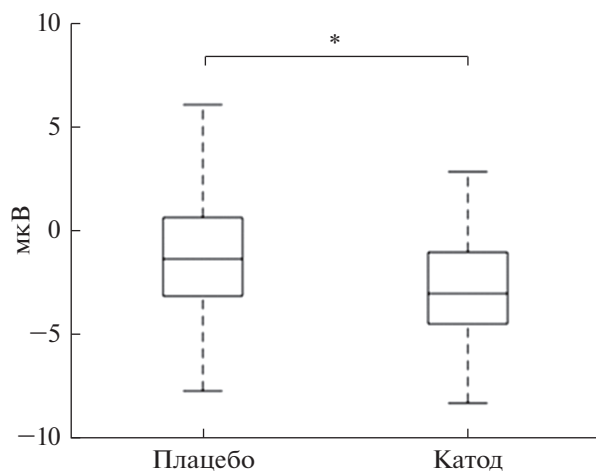
**Рис. 2.** Кривые ВП для двух групп по условиям стимуляции, отведение Cz. Можно видеть, что разница между ВП наиболее выражена для контекста СРП, тогда как отличия в других контекстах достигают статистической значимости в лишь в одном случае. БП – большие потери, МП – малые потери, СРП – сильно различающиеся потери.

**Fig. 2.** ERP curves for two groups according to stimulation conditions, Cz electrode site. The difference between the ERPs is most pronounced for the SRP context, while the differences in other contexts reach statistical significance in only one case. BP – high loss, MP – small loss, SRP – highly different losses.

ливает, тогда как катодная tDCS подавляет величину вызванных ответов как в компонентах ERN, так и в FRN (по сравнению с плацебо). Тем не менее, наши данные подтверждают, что транскраниальная электростимуляция позволяет эффективно влиять на вызванную активность, ассоциированную с обработкой обратной связи в игре с отложенным денежным подкреплением.

Рассогласование полученных результатов с первоначальной гипотезой и данными литературы может быть трактовано несколькими путями. Как неоднократно отмечается в литературе (см. обзор (Miniussi et al., 2013)), постулирование полярности эффектов катодной и анодной ТЭС – облегчающей и подавляющей соответственно – справедливо только для моторной системы (Nitsche et al., 2008). Для других типов заданий, к примеру,

когнитивных или нейроэкономических, эффекты ТЭС, как катодной, так и анодной, являются нестабильными, могут менять знак воздействия или не проявляться вовсе. Волатильности эффектов ТЭС посвящена работа (Wiethoff et al., 2014), в которой был проведен и описан эксперимент, направленный на выявление индивидуальных различий в чувствительности к tDCS, позволяющий сделать заключение о подобной специфике метода: например, в 21% случаев анодная стимуляция приводила к ингибированию, тогда как катодная – к усилению моторных вызванных потенциалов, а в 38% случаев эффект усиления был продемонстрирован независимо от типа стимуляции. Еще ранее Миниусси (Miniussi et al., 2013) отмечает невозможность однозначной интерпретации модуляции поведенческих эффектов когнитивных задач



**Рис. 3.** Результаты дисперсионного анализа по фактору *Тип стимуляции*. Амплитуда FRN в группе катодной стимуляции оказалась существенно выше, чем в контрольной,  $p = 0.013$ .

**Fig. 3.** Results of ANOVA by factor Type of stimulation. The FRN amplitude in the cathodic stimulation group was significantly higher than in the control group,  $p = 0.013$ .

под воздействием ТЭС исключительно с точки зрения нейрофизиологических процессов, протекающих на мембранах нервных клеток, приводящих к эффектам нейромодуляции, но не потенциала действия, как в ТМС. Миniusси пишет о том, что в случае ТЭС точнее говорить о катодной стимуляции как о фильтре, уменьшающем шум, по аналогии с процессами латерального ингибирования, подавляющего неспецифическую для задачи активность и выделяющую специфическую. К примеру, было показано, что направление ТЭС-индуцированного изменения поведения в задаче на зрительно-моторную координацию было связано со стадией обучения — эффект анодной фасилитации проявлялся только на ранней стадии обучения, на поздней же катодная стимуляция оказывала аналогичный эффект (Antal et al., 2004). Аналогично, реверсия направления эффекта наблюдалась и в когнитивных задачах, как, например, в исследовании (Dockery et al., 2009), в зависимости от стадии обучения.

В этой связи необходимо напомнить, что в своей парадигме мы использовали модифицированный протокол стимуляции, который основан на данных, полученных в эксперименте (Monte-Silva et al., 2010), который показал пролонгированный эффект катодной стимуляции моторной коры в том случае, ес-

ли стимуляция состоит из двух блоков с небольшой паузой между ними. Несмотря на возможность того, что причина различий может заключаться в особенностях самого протокола, необходимо принять во внимание, что парадигма, в которой были получены наши данные, существенно отличается от эксперимента Рейнхарта и Вудмана (Reinhart, Woodman, 2014), в котором была использована игра, не связанная с денежным подкреплением. Кроме того, в отличие от наиболее распространенных версий монетарных игр, где респонденты выигрывают или не выигрывают некоторую сумму, в нашем эксперименте использовалась пара подкреплений “проигрыш — отсутствие проигрыша”, что также могло повлиять на результат. Кроме того, важно учитывать тот факт, что компонент FRN является производным от вычитания ВП на положительное подкрепление из ВП на отрицательное подкрепление. В этой связи в литературе долгое время ведется дискуссия о том, что этот компонент вызванной активности является более положительным в случае положительной же обратной связи и описывается, таким образом, как связанная с наградой позитивность (reward positivity, RewP; Holroyd et al., 2008; Baker, Holroyd, 2011; Carlson et al., 2011; Walsh, Anderson, 2012). Несмотря на то, что обозначения FRN и RewP часто используются в литературе как синонимичные, некоторая разница между ними есть в топографии распределения: RewP проецируется более центрально, чем FRN (Holroyd et al., 2011; Holroyd et al., 2008). Анализ источников дает основание предположить, что помимо передней части поясной извилины, являющейся общим генератором для компонентов, в генерацию RewP дополнительно вовлечены области стриатума, связанные с обработкой вознаграждения (Carlson et al., 2015; Foti et al., 2014), что подтверждается и данными эксперимента с использованием комбинированного ЭЭГ-фМРТ-подхода (Becker et al., 2014). Таким образом, результаты, полученные нами в игре на проигрыш, должны сравниваться с прочими результатами, полученными в исследованиях, где использовались задания на выигрыш, с осторожностью. В будущем представляется важным подробнее исследовать разницу ТЭС-стимуляции (катодной или анодной) между двумя типами обратной связи: потерями и выигрышами.

Кроме того, латентность FRN/RewP такова, что этот компонент практически неизбежно смешивается с более поздним компонентом P3, который также чувствителен к типу и свойствам обратной связи, демонстрируя более высокую амплитуду при получении вознаграждения и при появлении редких исходов игры (San Martín, 2012; Hajcak et al., 2007; Watts et al., 2017); P3 чувствителен как к потерям, так и к выигрышам, что было показано в разнообразных экспериментальных контекстах (Goyer et al., 2008; Wu, Zhou, 2009; Zhou et al., 2010; Hajcak et al., 2005, 2007). В нашем исследовании мы сфокусировались на относительно раннем окне при анализе данных, тогда как пиковые различия, описанные в предшествующем исследовании (Reinhart and Woodman, 2014), приходится на относительно более поздний период ВП.

Стоит отметить, что в нашем исследовании испытуемые не обучались давать верный ответ на верный стимул, то есть парадигма была нацелена на ассоциацию стимула-подсказки с денежным подкреплением, но не на построение наиболее выигрышной линии поведения. В исследовании Рейнхарта и Вудмана (Reinhart, Woodman, 2014) испытуемые, напротив, учились давать верный ответ и ассоциировать конкретный поведенческий акт с результатом. В текущем же исследовании, вероятно, обучение смещалось в сторону получения наилучшего результата в наиболее рискованном контексте игры. В пользу этого говорит то, что попарное сравнение кривых ВП в окне FRN выявило наибольший эффект именно в контексте, где разница между суммами подкрепления была наиболее значительной. Тем не менее в рамках имеющейся парадигмы проверить эту гипотезу напрямую нельзя, что, в свою очередь, говорит о целесообразности использования в экономических играх как негативного, так и положительного подкрепления наравне с нейтральным результатом.

Обобщая, можно предположить, что полученные нами данные не противоречат, а скорее существенно дополняют имеющуюся картину знаний о влиянии tDCS на вызванную активность головного мозга в контексте обработки обратной связи. С учетом того, что результаты стимуляции на физиологическом уровне существенно отличаются в зависимости от контекста и типа обратной связи, транскраниальная электростимуляция представляется исключительно перспективным инстру-

ментом для глубокого изучения причинно-следственных связей и нейродинамических процессов, обеспечивающих обучение с подкреплением.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя: мы провели сочетанное tDCS-ЭЭГ-исследование, в котором воспроизвели паттерн электростимуляции эксперимента, который привел к подавлению проявления компонента FRN. Наши результаты показали значимое увеличение амплитуды FRN, что на первый взгляд противоречит ранее опубликованным сведениям. Однако, если принимать во внимание сложность структуры ВП, связанных с обработкой обратной связи, и их зависимость от параметров таковой, равно как и от условий задачи, можно прийти к выводу о том, что использованный в исследованиях протокол стимуляции влияет на ряд структур, напрямую участвующих в обработке результата действия, которые, однако, играют неодинаковую роль в монетарных и немонетарных играх. С другой стороны, полученные результаты с долей вероятности можно объяснить нестабильностью эффектов транскраниальной стимуляции, о которой рапортуют в литературе. Тем не менее полученные результаты подтверждают возможность использования методов неинвазивной нейростимуляции для изучения причинно-следственных связей, обеспечивающих ассоциацию “стимул-подкрепление” и нейрональных механизмов обучения с подкреплением в целом.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы см. <https://jvnd.ru/supplemental-materials/>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alexander W.H., Brown J.W.* Medial prefrontal cortex as an action-outcome predictor. *Nature neuroscience*. 2011. 14(10): 1338–1344.
- Baker T.E., Holroyd C.B.* Dissociated roles of the anterior cingulate cortex in reward and conflict processing as revealed by the feedback error-related negativity and N200. *Biological psychology*. 2011. 87(1): 25–34.
- Becker M.P., Nitsch A.M., Miltner W.H., Straube T.* A single-trial estimation of the feedback-related negativity and its relation to BOLD responses in a

- time-estimation task. *Journal of Neuroscience*. 2014. 34(8): 3005–3012.
- Been G., Ngo T.T., Miller S.M., Fitzgerald P.B.* The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain research reviews*. 2007. 56(2): 346–36.
- Boroda E., Sponheim S.R., Fiecas M., Lim K.O.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) elicits stimulus-specific enhancement of cortical plasticity. *Neuroimage*. 2020. 211: 116598.
- Broyd S.J., Richards H.J., Helps S.K., Chronaki G., Bamford S., Sonuga-Barke E.J.* An electrophysiological monetary incentive delay (e-MID) task: a way to decompose the different components of neural response to positive and negative monetary reinforcement. *Journal of neuroscience methods*. 2012. 209(1): 40–49.
- Carlson J.M., Foti D., Mujica-Parodi L.R., Harmon-Jones E., Hajcak G.* Ventral striatal and medial prefrontal BOLD activation is correlated with reward-related electrocortical activity: a combined ERP and fMRI study. *Neuroimage*. 2011. 57(4): 1608–1616.
- Carlson J.M., Foti D., Harmon-Jones E., Proudfit G.H.* Midbrain volume predicts fMRI and ERP measures of reward reactivity. *Brain Structure and Function*. 2015. 220(3): 1861–1866.
- Dockery C.A., Hueckel-Weng R., Birbaumer N., Plewnia C.* Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation. *Journal of Neuroscience*, 2009. 29(22): 7271–7277.
- Doñamayor N., Schoenfeld M.A., Münte T.F.* Magneto- and electroencephalographic manifestations of reward anticipation and delivery. *Neuroimage*. 2012. 62(1): 17–29.
- Falkenstein M.* Effects of errors in choice reaction tasks on the ERP under focused and divided attention. *Psychophysiological brain research*. 1990.
- Foti D., Carlson J.M., Sauder C.L., Proudfit G.H.* Reward dysfunction in major depression: Multimodal neuroimaging evidence for refining the melancholic phenotype. *NeuroImage*. 2014. 101: 50–58.
- Garrido M.I., Friston K.J., Kiebel S.J., Stephan K.E., Baldeweg T., Kilner J.M.* The functional anatomy of the MMN: a DCM study of the roving paradigm. *Neuroimage*. 2008. 42(2): 936–944.
- Gehring W.J., Willoughby A.R.* The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science*. 2002. 295(5563): 2279–2282.
- Gehring W.J., Goss B., Coles M.G., Meyer D.E., Donchin E.* A neural system for error detection and compensation. *Psychological science*. 1993. 4(6): 385–390.
- Gehring W.J., Liu Y., Orr J.M., Carp J.* The error-related negativity (ERN/Ne). *The Oxford handbook of event-related potential components*. 2012. 231–291.
- Glazer J.E., Kelley N.J., Pornpattananangkul N., Mittal V.A., Nusslock R.* Beyond the FRN: Broadening the time-course of EEG and ERP components implicated in reward processing. *International Journal of Psychophysiology*. 2018. 132: 184–202.
- Glimcher P.W.* Decisions, uncertainty, and the brain: The science of neuroeconomics. MIT Press. 2003.
- Gordon P.C., Zrenner C., Desideri D., Belardinelli P., Zrenner B., Brunoni A.R., Ziemann U.* Modulation of cortical responses by transcranial direct current stimulation of dorsolateral prefrontal cortex: A resting-state EEG and TMS-EEG study. *Brain Stimulation*. 2018. 11(5): 1024–1032
- Gorin A., Krugliakova E., Nikulin V., Kuznetsova A., Moiseeva V., Klucharev V., Shestakova A.* Cortical plasticity elicited by acoustically cued monetary losses: an ERP study. *Scientific reports*. 2020. 10(1): 1–14.
- Goyer J.P., Woldorff M.G., Huettel S.A.* Rapid electrophysiological brain responses are influenced by both valence and magnitude of monetary rewards. *Journal of cognitive neuroscience*. 2008. 20(11): 2058–2069.
- Hajcak G., Holroyd C.B., Moser J.S., Simons R.F.* Brain potentials associated with expected and unexpected good and bad outcomes. *Psychophysiology*. 2005. 42(2): 161–170.
- Hajcak G., Moser J.S., Holroyd C.B., Simons R.F.* It's worse than you thought: The feedback negativity and violations of reward prediction in gambling tasks. *Psychophysiology*. 2007 44(6): 905–912.
- Hanley C.J., Singh K.D., McGonigle D.J.* Transcranial modulation of brain oscillatory responses: A concurrent tDCS–MEG investigation. *Neuroimage*. – 2016. 140: 20–32.
- Holroyd C.B., Coles M.G.H.* The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological review*. 2002. 109(4): 679.
- Holroyd C.B., Pakzad-Vaezi K.L., Krigolson O.E.* The feedback correct-related positivity: Sensitivity of the event-related brain potential to unexpected positive feedback. *Psychophysiology*. 2008. 45(5): 688–697.
- Holroyd C.B., Krigolson O.E., Lee S.* Reward positivity elicited by predictive cues. *Neuroreport*. 2011. 22(5): 249–252.
- Knutson B., Taylor J., Kaufman M., Peterson R., Glover G.* Distributed neural representation of expected value. *Journal of Neuroscience*. 2005. 25(19): 4806–4812.
- Knutson B., Westdorp A., Kaiser E., Hommer D.* fMRI visualization of brain activity during a monetary

- incentive delay task. *Neuroimage*. 2000. 12(1): 20–27.
- Krigolson O.E.* Event-related brain potentials and the study of reward processing: Methodological considerations. *International Journal of Psychophysiology*. 2018. 132, 175–183.
- Krugliakova E., Klucharev V., Fedele T., Gorin A., Kuznetsova A., Shestakova A.* Correlation of cue-locked FRN and feedback-locked FRN in the auditory monetary incentive delay task. *Experimental Brain Research*. 2018. 236(1): 141–151.
- Krugliakova E., Gorin A., Fedele T., Shtyrov Y., Moiseva V., Klucharev V., Shestakova A.* The monetary incentive delay (MID) task induces changes in sensory processing: ERP evidence. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2019. 13: 382.
- Matsushita R., Puschmann S., Baillet S., Zatorre R.J.* Inhibitory effect of tDCS on auditory evoked response: Simultaneous MEG-tDCS reveals causal role of right auditory cortex in pitch learning. *NeuroImage*. 2021. 233: 117915.
- Miltner W.H.R., Braun C.H., Coles M.G.H.* Event-related brain potentials following incorrect feedback in a time-estimation task: evidence for a “generic” neural system for error detection. *Journal of cognitive neuroscience*. 1997. 9(6): 788–798.
- Miniussi C., Harris J.A., Ruzzoli M.* Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2013. 37(8), 1702–1712.
- Näätänen R., Pakarinen S., Rinne T., Takegata R.* The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clinical neurophysiology*. 2004. 115(1): 140–144.
- Nieuwenhuis S., Heslenfeld D.J., von Geusau N.J.A., Mars R.B., Holroyd C.B., Yeung N.* Activity in human reward-sensitive brain areas is strongly context dependent. *Neuroimage*. 2005. 25(4): 1302–1309.
- Noreika V., Kamke M.R., Canales-Johnson A., Chennu S., Bekinschtein T.A., Mattingley J.B.* Alertness fluctuations when performing a task modulate cortical evoked responses to transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage*. 2020. 223, 117305.
- Potts G.F., Martin L.E., Burton P., Montague P.R.* When things are better or worse than expected: the medial frontal cortex and the allocation of processing resources. *Journal of cognitive neuroscience*. 2006. 18(7): 1112–1119.
- Rahimi V., Mohamadkhani G., Alagband-Rad J., Kermani F.R., Nikfarjad H., Marofizade S.* Modulation of temporal resolution and speech long-latency auditory-evoked potentials by transcranial direct current stimulation in children and adolescents with dyslexia. *Experimental Brain Research*. 2019. 237(3): 873–882.
- Reinhart R.M.G., Woodman G.F.* Causal control of medial–frontal cortex governs electrophysiological and behavioral indices of performance monitoring and learning. *Journal of Neuroscience*. 2014. 34(12): 4214–4227.
- Ruchsow M., Grothe J., Spitzer M., Kiefer M.* Human anterior cingulate cortex is activated by negative feedback: evidence from event-related potentials in a guessing task. *Neuroscience letters*. 2002. 325(3): 203–206.
- Sambrook T.D., Goslin J.* Medial frontal event-related potentials in response to positive, negative and unsigned prediction errors. *Neuropsychologia*. 2014. 61: 1–10.
- San Martín R.* Event-related potential studies of outcome processing and feedback-guided learning. *Frontiers in human neuroscience*. 2012. 6: 304.
- Schaworonkow N., Triesch J., Ziemann U., Zrenner C.* EEG-triggered TMS reveals stronger brain state-dependent modulation of motor evoked potentials at weaker stimulation intensities. *Brain stimulation*. 2019. 12(1): 110–118.
- Tadel F., Baillet S., Mosher J.C., Pantazis D., Leahy R.M.* Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational intelligence and neuroscience*. 2011.
- Thomas J., Vanni-Mercier G., Dreher J.C.* Neural dynamics of reward probability coding: a Magnetoencephalographic study in humans. *Frontiers in neuroscience*. 2013. 7: 214.
- Walsh M.M., Anderson J.R.* Learning from experience: event-related potential correlates of reward processing, neural adaptation, and behavioral choice. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012. 36(8): 1870–1884.
- Watts A.T.M., Bachman M.D., Bernat E.M.* Expectancy effects in feedback processing are explained primarily by time–frequency delta not theta. *Biological psychology*. 2017. 129: 242–252.
- Wiethoff S., Hamada M., Rothwell J.C.* Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain stimulation*. 2014(3), 468–475.
- Wu Y., Zhou X.* The P300 and reward valence, magnitude, and expectancy in outcome evaluation. *Brain research*. 2009. 1286: 114–122.
- Zhou Z., Yu R., Zhou X.* To do or not to do? Action enlarges the FRN and P300 effects in outcome evaluation. *Neuropsychologia*. 2010. 48(12) : 3606–3613.

**TDCS MODULATES THE FEEDBACK RELATED NEGATIVITY COMPONENT IN THE MONETARY GAME****A. A. Gorin<sup>a, b, #</sup>, V. A. Klyuchnikov<sup>a</sup>, I. I. Dutov<sup>a</sup>, V. V. Moiseeva<sup>a</sup>,  
V. A. Klyucharev<sup>a</sup>, A. N. Shestakova<sup>a</sup>**<sup>a</sup>*Institute of Cognitive Neurosciences, National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia*<sup>b</sup>*Vladimir Zelman Center for Neurobiology and Brain Rehabilitation,  
Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia*<sup>#</sup>*e-mail: gorinspbu@gmail.com*

The present study aimed to investigate the neurophysiological effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on a component of evoked potentials called feedback-related negativity (FRN). The subjects completed the monetary incentive delay task, during which they tried to avoid monetary losses of various sizes. We compared the amplitude of FRN in response to information about monetary loss in the control group with the group receiving cathodic stimulation of the ventromedial prefrontal cortex. Based on the data available in the literature, we hypothesized that cathodic tDCS would suppress the amplitude of the FRN component. Contrary to our hypothesis, the value of the component in the stimulation group was significantly higher than in the control group. These results can serve as additional evidence for the amplifying effect of the cathodic tDCS, and lead to the assumption that the neural networks involved in signal generation when processing a monetary loss differ from those in a game that is not associated with a monetary reward.

*Keywords:* EEG, evoked potentials, TES

---

---

**ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА**

---

---

УДК 616-092.6

**ДИНАМИКА АЛЬФА-РИТМА ЭЭГ КАК БИОМАРКЕР ОБУЧЕНИЯ НОВЫМ  
ДВИГАТЕЛЬНЫМ НАВЫКАМ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ  
ПО АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ МЫШЦ  
У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ АРТРОГРИПОЗОМ**

© 2022 г. Е. Д. Благовещенский<sup>1</sup>, \*, О. Е. Агранович<sup>2</sup>, М. М. Корякина<sup>1</sup>,  
Д. О. Бредихин<sup>1</sup>, А. Н. Шестакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центр нейроэкономики и когнитивных исследований, Институт когнитивной нейронауки,  
Национальный исследовательский университет Высшая школа экономики, Москва, Россия

<sup>2</sup>НИИ детской ортопедии им. Т. Турнера, Санкт-Петербург, Россия

\*e-mail: eblagovechensky@hse.ru

Поступила в редакцию 15.03.2022 г.

После доработки 15.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Обучение новым навыкам движения является критическим фактором при лечении определенных моторных заболеваний. Так, при лечении у детей с врожденной атрофией бицепса (артрогрипоз) применяется инновационная методика, связанная с аутотрансплантацией донорских мышц, которые начинают выполнять роль нефункционирующего бицепса. В этом случае после операции пациент сталкивается с уникальной ситуацией – имеется возможность выполнять паттерны движения, которые никогда не выполнялись до операции. Возможно, выполнение новых движений не всегда связано только с эффектами хирургической операции, но и с необходимыми нейропластическими перестройками в центральной нервной системе. В данном исследовании были проанализированы изменения в наиболее выраженной нейродинамической составляющей активности мозга –  $\alpha$  ритме – в контексте обучения новым двигательным паттернам у детей после вышеупомянутой операции. Обнаружено, что у некоторых пациентов существенный прогресс двигательных навыков коррелирует со скачкообразным увеличением мощности в альфа-диапазоне ЭЭГ. Это, возможно, указывает, что  $\alpha$  ритм может быть также биомаркером и предиктором эффективности операции по аутотрансплантации мышц в случае лечения артрогрипоза.

*Ключевые слова:* моторные заболевания, ЭЭГ, биомаркер реабилитации, абилитация, моторные навыки

DOI: 10.31857/S0044467722050045

**ВВЕДЕНИЕ**

Артогрипоз является врожденным заболеванием, вызванным отмиранием групп мотонейронов в передних рогах спинного мозга. Таким образом, нарушается иннервирование определенных мышц, связанных с данными мотонейронами, что, в свою очередь, приводит к деградации соответствующих мышц (Morrey et al., 1981; Oishi et al., 2019). Это отражается в том, что ребенок рождается с некоторыми недоразвитыми или отсутствующими мышцами. Особо стоит отметить, что данное заболевание не является прогрессирующим. Как известно, некоторые мышцы не имеют

дублеров (многие движения производятся сразу несколькими мышцами, поэтому отсутствие одной не служит критичным фактором для успешности выполнения движения), однако такая мышца, как бицепс, является уникальной для осуществления полноценного функционирования верхней конечности. Отсутствие бицепса приводит к тому, что пациент не может полноценно себя обслуживать в обычной жизни, несмотря на сохранность остальных мышц (Mikati, 2007). Для лечения данного заболевания используется операция по аутотрансплантации большой грудной, либо широчайшей мышцы спины на место бицепса. Таким образом, переса-



женная мышца начинает выполнять не свои собственные ей функции и должна действовать синергично в окружении других мышц (Agranovich et al., 2019; van Bosse et al., 2017). Изменение паттерна активности пересаженной мышцы требует существенных нейропластических изменений. В первую очередь, в коре головного мозга, так как было показано, что начальные изменения при выработке нового двигательного навыка отражаются именно на самом верхнем уровне моторного контроля — коре больших полушарий. Также в данном случае имеется интересный феномен: мозг не только должен научиться новому паттерну двигательной активности, а по сути, он должен освоить новую степень свободы — сгибание руки в локтевом суставе (Vlagovetchchenski et al., 2019). На наш взгляд данная ситуация уникальна — мы сталкиваемся не с эффектами восстановления утраченных навыков (“реабилитация”), а обучению несколько по-другому использовать верхние конечности (“абилитация”).

К сожалению, в доступной литературе имеется крайне мало сообщений, касающихся изменений в головном мозге после трансплантации мышц, и обычно данные работы связаны с феноменом “реабилитации”. Так имеются данные о структурных перестройках после ампутации конечностей (Adkins et al., 2021). Например, было показано, что после ампутации или трансплантации конечностей (единичные случаи) наблюдаются перестройки в организации представительств первичной сенсорной и моторной коры. Данные перестройки связаны именно с латеральностью, так как происходят в контралатеральных представителях конечностей, на которых происходили хирургические воздействия (Chen et al., 1998). Имеется большой пласт работ, связанных с перестройками в моторной коре вызванных операционными вмешательствами связанными с лечением инсульта или удалением опухолей (Traversa et al., 1997, 1998). Четко прослеживается изменение моторных карт, но оно мозаично: нельзя точно сказать, что в случае отсутствия той или иной мышцы (как при ампутации) или части моторной коры (в случае хирургического удаления) имеется прямая зависимость — активность мышцы/представительство в коре (Grefkes et al., 2013; Ward, 2003). Возможно, такая ситуация также связана с погрешностью методов оценки функциональной активности (ТМС, фМРТ, МЭГ) (Maris et al.,

2007; Rossini et al., 2015). Однако, хочется еще раз подчеркнуть, что все эти исследования связаны с тем, как происходит феномен реабилитации, то есть попытки мозга пациента восстановить утраченные функции.

В случае лечения артрогрипоза перед мозгом пациента возникает абсолютно другая проблема: как перестроить уже сложившуюся активность под выполнение абсолютно новых и ключевых задач — освоение новых степеней свободы верхних конечностей (Vlagovetchchenski et al., 2019)? Под степенью свободы мы подразумеваем новоприобретенную возможность сгибать руку в локтевом суставе.

В предыдущих работах нами было показано, что активность мозга у детей, больных артрогрипозом и здоровых существенно отличается в параметрах ЭЭГ (Vlagovetchchenski et al., 2018a). Так, основные отличия наблюдаются в области мощности большинства диапазонов (альфа, бета, тета и гамма). Т.к. у большинства пациентов, исследуемых нами, имелась положительная динамика лечения артрогрипоза, мы предположили, что и динамика осцилляторной активности мозга тоже будет изменяться в сторону увеличения мощности ритмов. В данной статье мы представили результаты, где оценивается динамика альфа-ритма после проведения операции по пересадке мышц (большой грудной или широчайшей мышцы спины) на место бицепса. Также стоит подчеркнуть трудность логистики исследований: пациенты приезжают на повторные исследования только исходя из рекомендаций наблюдающих врачей, и обеспечить регулярные сессии записи ЭЭГ не представлялось возможным. В итоге из 64-х пациентов, находящихся под наблюдением за три года только у семи, мы смогли найти относительно регулярные записи ЭЭГ в соответствии с тестами. С учетом того, что такие исследования являются уникальными (см. обсуждение), на наш взгляд даже такая небольшая выборка может дать некоторое понимание картины происходящего и направления дальнейшего исследования вопроса.

С точки зрения обработки ЭЭГ были оценены такие параметры, как амплитуда  $\alpha$ -ритма и его характеристика, отражающая нейродинамические свойства осцилляций, — длинновременные корреляции (ДВК). Последний параметр является косвенной оценкой лабильности осцилляторных процессов (Hardstone et al., 2012). Выбор  $\alpha$ -ритма был обусловлен тем, что данный ритм имеет наибо-

**Таблица 1.** Данные пациентов на момент начала регистрации. Возраст приведен на момент проведения операции. Уровень поражения соотносится с сегментами спинного мозга

**Table 1.** Patient data at the start of registration. Age is given at the time of surgery. The level of the lesion correlates with the spinal cord segments

Пациент N	Возраст	Уровень поражения	Диагноз
1	5	C5-C6, L2-S1	Артрогрипоз с поражением верхних и нижних конечностей. Верхний и нижний парапарез
2	3	C5-C7, L4-S1	Артрогрипоз с поражением верхних и нижних конечностей. Верхний и нижний парапарез
3	15	C5-Th1, L5-S1	Артрогрипоз с поражением верхних и нижних конечностей. Верхний и нижний тотальный вялый парапарез
4	15	C5-C7	Артрогрипоз с поражением верхних и нижних конечностей. Верхний и нижний парапарез
5	4	C5-C7	Артрогрипоз с поражением верхних конечностей. Верхний вялый парапарез с акцентом справа. Дизартрия стертая форма.
6	10	C6-C7	Артрогрипоз с поражением верхних конечностей. Верхний вялый парапарез
7	6	C5-C7	Артрогрипоз с поражением верхних конечностей. Верхний вялый парапарез

лее выраженную структуру в ЭЭГ человека, в том числе по соотношению сигнал/шум (Brinkman et al., 2014).

### *Цель статьи*

В данной статье показаны относительно уникальные данные – изменение ЭЭГ у детей, которым произвели операцию по пересадке мышцы. Таким образом, у детей возникла новая степень свободы движения руки (возможность сгибать руку в локтевом суставе), и мы попытались оценить возможные маркеры того, как мозг адаптируется к такой новой ситуации.

## МЕТОДИКА

### *Пациенты*

Были проведены повторные записи ЭЭГ у 7 пациентов с артрогрипозом (2 мужского, 7 женского пола) в возрасте от 3 до 15 лет (средний возраст 8.1 года  $\pm$  5.1 (стандартное отклонение)). Данные о пациентах приведены в табл. 1.

Регистрация ЭЭГ проводилась после ауто-трансплантации различных групп мышц в позицию двуглавой мышцы плеча.

### *Оценка тяжести заболевания и успешности реабилитации*

Восстановление активного сгибания в локтевом суставе осуществлялись путем ауто-трансплантации следующих вариантов мышечных лоскутов: большая грудная мышца (БГМ) у трех (N1, N4, N6) и широчайшая мышца спины (ШМС) у четырех пациентов. При клиническом исследовании пациентов оценивались следующие показатели: амплитуда движений в локтевом суставе (активные и пассивные), сила мышц сгибателей предплечья по 5-балльной шкале (модифицированная шкала Van Heest (Van Heest et al., 1998)).

### *Запись ЭЭГ*

Регистрация ЭЭГ проводилась в шумоизолированном помещении, где находились пациент и сопровождающая персона (медицинский сотрудник или один из родителей). Для регистрации ЭЭГ использовался 21-канальный усилитель NVX-36 (производство МКС, Россия). Использовалась система регистрации 10–20%. В качестве референта использовался электрод Cz. Для дальнейшего анализа проводилось усреднение относительно среднего значения референта. Частота дискретизации составляла 500 Гц. Запись проводилась в течение 10–20 минут, непрерывно.

При регистрации ЭЭГ дети просматривали спокойные видеоролики (мультфильмы или видеоклипы). Просмотр видеороликов был обусловлен следующим фактором: на этапе разработки парадигмы записи выявлено, что большинство детей при 10-минутной записи без каких-либо задач либо начинают активно жаловаться на скуку, либо засыпают, что существенно влияет на интерпретацию результатов.

Перед непосредственным анализом запись ЭЭГ подверглась фильтрации и удалению артефактов. Фильтрация проводилась в полосе пропускания сигнала 1–45 Гц (двухсторонний фильтр Батерворта четвертого порядка). При помощи визуальной оценки были выявлены и удалены из анализа каналы и эпохи с высоким уровнем шума. Артефакты от моргания удалялись при помощи анализа независимых компонент пакетом FastICA (Nurminen, 1999).

Анализ данных проводился в  $\alpha$ -диапазоне 8–12 Гц. Были проанализированы следующие параметры: средняя амплитуда ритма и ДВК. Для оценки амплитуды ритма измерялось среднее значение на основе огибающей сигнала после полосной частотной фильтрации (8–12 Гц). Огибающая кривая строилась на основе преобразования Гилберта.

С целью оценки ДВК использовался метод детрендрованного флуктуационного анализа с окнами 5–50 секунд. Данный метод является разновидностью автокорреляционного анализа, применимого к нестационарным процессам. Подробное описание данного анализа приводится у Хардстона и соавт. (Hardstone et al., 2012).

К сожалению, так как в наличии было всего 21 канал ЭЭГ, то анализ источников не представлялся возможным. Приведенные данные анализа являются усредненными значениями по всем регистрируемым каналам ЭЭГ. В дополнительных материалах имеется представление топограм для  $\alpha$ - и  $\theta$ -ритмов.

#### *Регулярность записи ЭЭГ*

Нами были выбраны пациенты (7 человек из 64 наблюдаемых нами пациентов), у которых регистрация ЭЭГ попадала в относительно определенные периоды/окна после операции, однако даже при таком подходе не удалось найти пациентов с одновременными записями во всех четырех интервалах. Мы обозначили следующие временные интерва-

лы после операции: спустя две недели, спустя полгода ( $\pm 1$  месяц), спустя год ( $\pm 2$  месяца), спустя полтора года ( $\pm 3$  месяца). Данные временные интервалы отображаются далее, как интервалы 1, 2, 3 и 4.

#### *Статистика*

Так как имелось всего семь пациентов, вследствие логистики данного исследования статистика не проводилась.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

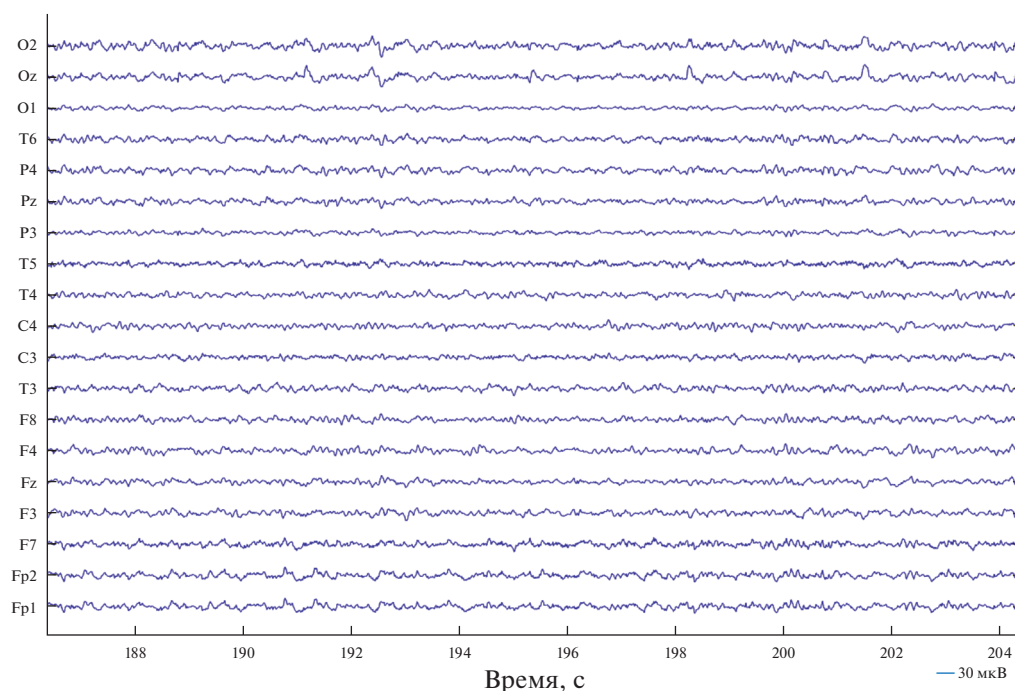
У семи пациентов были записаны повторные ЭЭГ и измерения силы мышцы, а также оценены навыки самообслуживания. У всех пациентов было обнаружено улучшение качества самообслуживания, а также силы пересаженной мышцы. На рис. 1 представлена типичная ЭЭГ запись (пациент N1).

На рис. 2 представлены изменения в амплитуде и ДВК для всех семи пациентов. Следует отметить следующие особенности: наиболее сильные изменения в силе мышцы после аутотрансплантации на место бицепса соответствуют одним из максимальных изменений в амплитуде  $\alpha$ -ритма (пациенты N2 и N4). Однако, в ДВК нельзя заметить такой тенденции. На рис. 2 отображены такие тенденции. Кроме того, наиболее серьезные изменения субъективной оценке улучшения самообслуживания также наблюдались именно у данных пациентов.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

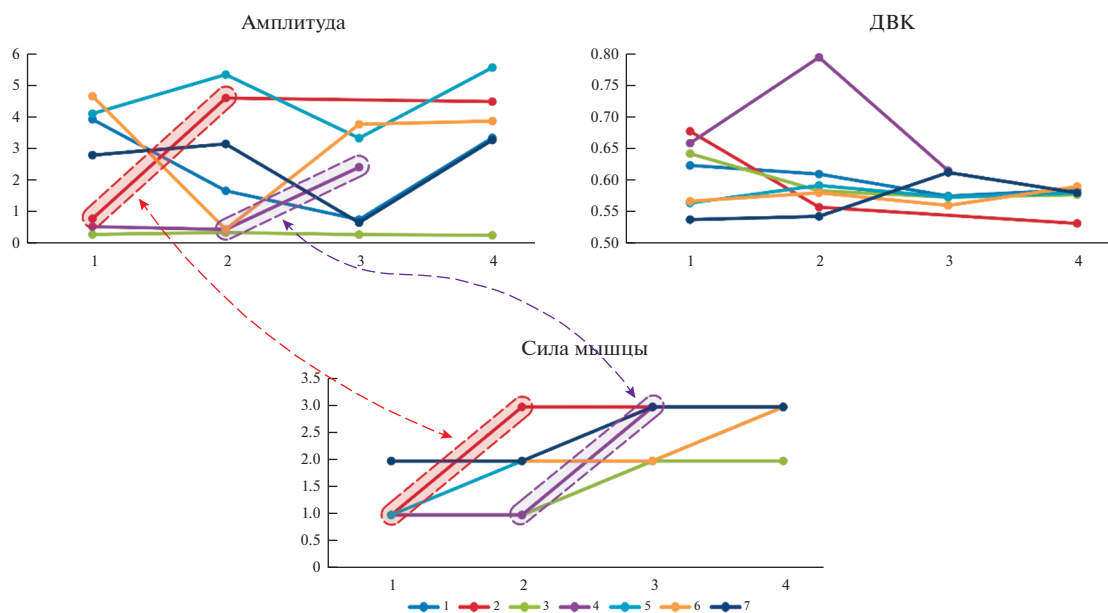
#### *Особенности регистрации ЭЭГ у больных детей*

Следует в первую очередь упомянуть особенности регистрации ЭЭГ у детей с моторными заболеваниями. С одной стороны, у таких детей двигательная активность несколько снижена (исходя из опыта авторов) по сравнению со здоровыми детьми. С другой стороны, поскольку использовалась практика повторной записи ЭЭГ, мы видели, что дети с каждым разом все спокойнее относятся к данной процедуре. Возможно, этот фактор может накладывать особенности на полученные результаты. Однако, нам не удалось найти в литературе оценки роли данного фактора.



**Рис. 1.** Пример записи ЭЭГ у пациента N1 с 187 по 204 секунды записи.

**Fig. 1.** Example of EEG recording of patient N1 from 187 to 204 seconds of recording.



**Рис. 2.** На панели сверху показаны панели изменений амплитуды ( $\mu\text{В}$ ) и ДВК (значение экспоненты (Hardstone et al., 2012)) в  $\alpha$ -ритме. На панели снизу — изменения в силе мышцы (по модифицированной шкале Van Heest (Blagoveschenskiy et al., 2018a)). Цветовым кодом (от 1 до 7) показаны эффекты у 7-ми пациентов. Стрелками обозначены наиболее существенные изменения в амплитуде и соответствия этому изменению в силе мышцы.

**Fig. 2.** The panel above shows the panels of changes in amplitude ( $\mu\text{W}$ ) and long-run correlations (exponent value (Hardstone et al., 2012)) in the alpha rhythm. The panel below shows changes in muscle strength (modified Van Heest scale (Blagoveschenskiy et al., 2018a)). The color code (1 to 7) shows the effects in 7 patients. Arrows indicate the most significant changes in amplitude and correspond to this change in muscle strength.

### Оценка динамики ЭЭГ

При оценке динамики ЭЭГ у детей следует учитывать сильную вариабельность в отличие от взрослых. Как указывалось выше, данная работа является продолжением предыдущего исследования, где нами было показано среднее уменьшение мощности  $\alpha$ -ритма у детей с артрогрипозом по сравнению со здоровыми (Blagoveschenskiy et al., 2018b). Мы ожидали увеличение мощности альфа-осцилляции при успешных процессах абилитации. Как можно видеть из представленных данных, наиболее существенные изменения в мощности  $\alpha$ -ритма произошли у пациентов, у которых наиболее выражены изменения в моторных навыках. Хотя стоит отметить, что у некоторых пациентов имеются и негативные сдвиги при небольшой позитивной динамике в моторике. К сожалению, невозможно провести статистический анализ на семи пациентах. Однако, наблюдение за вероятной связью резких изменений в ЭЭГ с резкими положительными изменениями в процессах абилитации, может, на наш взгляд, служить предметом для дальнейших исследований. Нейродинамический показатель, в качестве которого выступал ДВК, как мы и ожидали, сильно не изменился. Это согласуется с предыдущим исследованием (Blagoveschenskiy et al., 2018b), где у детей с артрогрипозом и здоровых детей ДВК не отличались.

К сожалению, не имелось возможности оценить разнородность  $\alpha$ -ритма —  $\mu$ -ритм, так как этот ритм завязан на конкретных источниках, расположенных в сенсомоторных областях коры. Для полноценного решения обратной задачи локализации  $\mu$ -ритма 21 электрода недостаточно, а оценка активности над электродами С3 или С4 не может свидетельствовать о происхождении ритма из-за того, что мозг является объемным проводником. Топография  $\alpha$ -ритма не показывает определенных паттернов (см. рис. 1 в дополнительных материалах).

Таким образом, крайне тяжело полноценно отслеживать динамику у детей в ЭЭГ после проведенных операций по логистическим причинам. Этот факт также находит отражение в доступной литературе: практически отсутствуют работы с лонгитюдной оценкой изменений в ЭЭГ у детей/взрослых после трансплантации мышц. Большинство работ связано с реабилитацией моторных навыков (например, запрос в базе pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)).

“autotransplantation of muscles and EEG” дает четыре ссылки, которые не имеют никакого отношения к обсуждаемой теме). Имеются редкие работы, связанные только с некоторыми особенностями перестроек в коре головного мозга после ауто-трансплантации конечностей или ампутациями (Chen et al., 1998; Vargas et al., 2009).

Хотелось бы подчеркнуть возможные перспективы дальнейших исследований. В научных исследованиях принято проводить «контроли» для любого исследования. Однако, на наш взгляд, в данном конкретном случае имеются существенные проблемы. Исследуемые пациенты сталкиваются с ситуацией, когда у них появляются новые степени свободы конечностей, и мы пытаемся оценить пластические перестройки, связанные с данным фактором. Очень тяжело представить, как можно сделать плацебо или контрольную группу для данного случая. Авторы будут благодарны за любые предложения и комментарии данной статьи, так как исследования активно продолжаются.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследования были проведены с использованием Уникальной научной установки НИУ ВШЭ “Автоматизированная система неинвазивной стимуляции мозга с возможностью синхронной регистрации биотоков мозга и отслеживания глазодвижения при финансовой поддержке Российской Федерацией, грант № 075-15-2021-673.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы см. <https://jvnd.ru/supplemental-materials/>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Adkins A.N., Dewald J.P.A., Garmirian L.P., Nelson C.M., Murray W.M. Serial sarcomere number is substantially decreased within the paretic biceps brachii in individuals with chronic hemiparetic stroke. *Proc Natl Acad Sci.* 2021. 118(26).
- Agranovich O.E., Kochenova E.A., Oreshkov A.B., Trofimova S.I., Petrova E.V., Gabbasova E.L. Evaluation of unipolar transfer of the latissimus dorsi to flexor antebrachii in patients with arthrogryposis. *Genij Ortop.* 2019. 25(1): 42–48.
- Blagoveschenskiy E.D., Agranovich O.E., Kononova E.L., Baidurashvili A.G., Nazarova M.A., Shestokova A.N. Characteristics of electrophysiological activity of the cerebral cortex in children with arthrogryposis. *Neuromuscul Dis.* 2018. 8(2): 25–32.
- Blagovechtchenski E.D., Agranovich O.E., Kononova Y., Nazarova M., Nikulin V.V. Perspectives for the Use of Neurotechnologies in Conjunction With Mus-

- cle Autotransplantation in Children. *Front Neurosci*. 2019. 13:99.
- Brinkman L., Stolk A., Dijkerman H.C., de Lange F.P., Toni I. Distinct Roles for Alpha- and Beta-Band Oscillations during Mental Simulation of Goal-Directed Actions. *J Neurosci*. 2014. 34(44): 14783–14792.
- Chen R., Corwell B., Yaseen Z., Hallett M., Cohen L.G. Mechanisms of Cortical Reorganization in Lower-Limb Amputees. *J Neurosci*. 1998. 18(9): 3443–34450.
- Grefkes C., Ward N.S. Cortical Reorganization After Stroke: How Much and How Functional? <http://dx.doi.org/101177/1073858413491147>. 2013. 20(1): 56–70.
- Hardstone R., Poil S.S., Schiavone G., Jansen R., Nikulin V.V., Mansvelder H.D. Detrended Fluctuation Analysis: A Scale-Free View on Neuronal Oscillations. *Front Physiol*. 2012. 3: 450.
- Maris E., Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of {EEG}- and {MEG}-data. *J Neurosci Methods*. 2007. 164(1): 177–190.
- Mikati M.A. Arthrogryposis, renal tubular acidosis and cholestasis syndrome: spectrum of the clinical manifestations. *Clin Dysmorphol*. 2007. 16(1): 71.
- Morrey B.F., Askew L.J., Chao E.Y. A biomechanical study of normal functional elbow motion. *J Bone Joint Surg Am*. 1981. 63(6): 872–877.
- Oishi S., Agranovich O., Zlotolow D., Wall L., Stutz C., Pajardi G. Treatment and outcomes of arthrogryposis in the upper extremity. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2019. 181(3): 363–371.
- Rossini P.M., Burke D., Chen R., Cohen L.G., Daskalakis Z., Di Iorio R., Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*. 2015. 126(6): 1071–1107.
- Traversa R., Cicinelli P., Bassi A., Rossini P.M., Bernardi G. Mapping of motor cortical reorganization after stroke. A brain stimulation study with focal magnetic pulses. *Stroke*. 1997. 28(1): 110–117.
- Traversa R., Cicinelli P., Pasqualetti P., Filippi M., Rossini P.M. Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the “affected” and “unaffected” hemispheres in human stroke. *Brain Res*. 1998. 803(1–2): 1–8.
- Van Bosse H.J.P., Pontén E., Wada A., Agranovich O.E., Kowalczyk B., Lebel E., et al. Treatment of the Lower Extremity Contracture/Deformities. *J Pediatr Orthop*. 2017. 37: S16–23.
- Van Heest A., Waters P.M., Simmons B.P. Surgical treatment of arthrogryposis of the elbow. *J Hand Surg Am*. 1998. 23(6): 1063–1070.
- Vargas C.D., Aballéa A., Rodrigues É.C., Reilly K.T., Mercier C., Petruzzo P. Re-emergence of hand-muscle representations in human motor cortex after hand allograft. *Proc Natl Acad Sci*. 2009. 106(17): 7197–7202.
- Ward L.M. Synchronous neural oscillations and cognitive processes. *Trends Cogn Sci*. 2003. 7(12): 553–559.

## EEG ALPHA RHYTHM DYNAMICS AS A BIOMARKER OF LEARNING NEW MOTOR SKILLS AFTER MUSCLE AUTOTRANSPLANTATION SURGERY IN CHILDREN WITH ARTHROGRYPOSIS

E. D. Blagovechtchenski<sup>a, #</sup>, O. E. Agranovich<sup>b</sup>, M. M. Koriakina<sup>a</sup>,  
D. O. Bredikhin<sup>a</sup>, A. N. Shestakova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Centre for Cognition and Decision Making, Department of Psychology,  
National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia

<sup>b</sup>Federal State Budgetary Institution the Turner Scientific Research Institute for Children’s Orthopedics under the Ministry  
of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

<sup>#</sup>e-mail: eblagovechensky@hse.ru

Learning new movement skills is a critical factor in the treatment of specific motor disorders. Thus, the treatment of children with congenital biceps atrophy (arthrogryposis) involves an innovative technique related to autotransplantation of donor muscles, which begin to perform the role of the non-functioning biceps. After surgery, the patient is faced with the unique situation of being able to perform movements that were never performed before surgery. Perhaps, the performance of new movements is connected not only with the effects of surgery, but as well with the necessary neuroplastic rearrangements in the central nervous system. This study (brief report) analyzed changes in the most pronounced neurodynamic component of brain activity –  $\alpha$  rhythm – in the context of learning new motor patterns in children after the muscles autotransplantation. Significant progress in motor skills in some patients was found to correlate with a jump-like increase of power in the alpha-band of the EEG. Perhaps this indicates that alpha rhythm may also be a biomarker and predictor of the effectiveness of muscle autotransplantation surgery in the treatment of arthrogryposis.

**Keywords:** motor disorders, EEG, rehabilitation biomarker, habilitation, motor skills

---

---

**ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА**

---

---

УДК 612.821.6

**MEG STUDY OF SOMATOSENSORY MMN EVOKED  
BY ELECTRICAL STIMULATION**© 2022 г. О. Е. Moiseenko<sup>a, \*</sup>, D. O. Bredikhin<sup>a</sup>, M. Herrojo Ruiz<sup>b</sup>,  
V. V. Moiseeva<sup>a</sup>, A. N. Shestakova<sup>a</sup><sup>a</sup> Centre for Cognition & Decision Making, National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia<sup>b</sup> Goldsmiths, University of London, Psychology Department, London, United Kingdom

\*e-mail: moiseenko12olesya@gmail.com

Received March 8, 2022; Revised April 12, 2022; Accepted April 26, 2022

**Abstract**—Mismatch negativity (MMN) is a promising tool for studying the mechanisms of neuroplasticity, sensory memory, and other aspects of sensory function in health and disease. Despite numerous studies in the auditory modality, somatosensory MMN and its mechanisms remain underexamined. We employed “oddball” paradigm in which participants were presented with two blocks of standard (80%) and deviant (20%) stimuli to the second and fifth fingers of the right hand during video viewing. Permutation tests revealed significant differences between responses to standard and deviant stimuli in the condition associated with the perception of a standard stimulus by the second finger of the hand and a deviant stimulus by the fifth finger in the time window of 90–170 ms. We observed a fronto-central distribution of the MMN component, similar in spatiotemporal pattern to the somatosensory MMN known from the literature. Based on the results of our study, we consider it necessary to conduct additional studies to identify conditions in which the detection of MMN is reliable, as well as most comfortable for participants.

*Keywords:* somatosensory mismatch negativity, magnetoencephalography, oddball paradigm

**DOI:** 10.31857/S0044467722050100

**INTRODUCTION**

The mismatch negativity (MMN) is a neurophysiological signal reflecting the brain’s automatic response to any discriminable change in the stimulation, traditionally auditory (for a review see Näätänen et al., 2007). It was first discovered in 1970-s and caught the attention of scientists as it could bridge basic and clinical research of early sensory perception (Näätänen et al., 2007). This signal can be evaluated with electroencephalography (EEG) or magnetoencephalography (MEG) by measuring the event-related responses or fields (ERP, ERF) locked to deviant stimuli embedded in a sequence of standard ones (Näätänen et al., 2007).

Initially, the auditory mismatch negativity received considerably more attention than its counterparts related to other sensory modalities. It has been extensively researched and appeared to be useful for assessing different clinical conditions, and it is the sole objective measure of the central auditory function (Kujala, Naatanen, 2010). Importantly, the MMN sheds light on the mecha-

nisms by which the brain operates processing early sensory information and contributes to basic research. The MMN has also been studied in other sensory modalities such as visual (e.g., Wei et al., 2002; Astikainen et al., 2000; Näätänen et al., 2012; Näätänen et al., 2007; Kujala et al., 2017; Schwartz et al., 2018; Justo-Guillén et al., 2019), olfactory (Näätänen, 2007), and somatosensory (Akatsuka et al., 2005).

In the somatosensory modality, an important property of the MMN (termed somatosensory MMN or sMMN) is that it might be used to assess somatosensory discrimination in patients without their focused attention. This aspect is important given that certain populations might find it difficult to maintain attention on certain stimuli (e.g., pediatric population). Diminished somatosensory discrimination may be encountered in patients with developmental disorders, cerebellar lesions (Restuccia et al., 2006) or cervical dystonia (Chen et al., 2018). The developmental disorders with disturbed discrimination include but are not limited to dyslexia, autism, and developmental coor-

dination disorder. Although the sMMN has been used far less than the auditory MMN to assess clinical conditions, investigating the sMMN has the potential to identify abnormal somatosensory plasticity in relevant patient groups, such as those listed above.

People with developmental coordination disorder might have motor difficulties and fail to perform motor skills which interfere with daily activities (Kirby, Sugden, 2007). A study by Job et al. (2019) addresses sensory integration in adults with probable developmental coordination disorder (pDCD). Participants were presented with sensory and tactile stimulation while executing delayed motor tasks. The results showed that participants with pDCD did not selectively process sensory inputs as healthy participants did. However, they were better and faster at selectively processing visual information. We suggest that this observation needs to be reliably confirmed and explored in other paradigms, e.g. somatosensory MMN. Cervical dystonia is another motor dysfunction that is also characterized by corrupted sensory discrimination. The mismatch responses elicited in this population appear to be abnormal. The interesting feature of the study done by Chen et al. (2018) is that they compared mismatch responses in two different modalities. In the auditory domain responses were similar to those obtained in the healthy population while in the tactile domain they differed. These results are consistent with the reports that there may be two different networks responsible for somatosensory and auditory integration (Chen et al., 2018). Patients with cerebellar lesions also show abnormal somatosensory mismatch responses (Restuccia et al., 2006). Moberget et al. (2008) investigated auditory MMN in patients with cerebellar degeneration and found that the results were inconsistent. Authors used four different types of deviants: for pitch and location there was no observed difference while for duration and intensity patients showed delayed MMN. Quintiliani et al. (2017) explored sMMN in patients with Dravet Syndrome that could be possibly linked to cerebellar abnormalities and also accompanied by deficits in visual and auditory sensory processing. Somatosensory mismatch responses in that group differed from the norm.

The novel use of sMMN was probed by the group of (Shen et al., 2017), who used it to investigate spatial factors in processing of sensory information and how the relative distance between body parts affects their representations in the cortex. The study employed the oddball paradigm

and compared representations of the following body parts: a digit, the neck and a lip. Additionally, the authors aimed at comparing different digits of the hand. As a location for standard stimuli they used the lip in the first experiment and the second finger in the second. Other body locations were considered deviants. The results showed that responses elicited by deviant stimuli to different digits were significantly lower than those presented to the neck – for the amplitudes at different body locations the main effect was significant. As for the latency, there were no differences in it for the digits, but it was present in the case of other body locations. For example, latency was shorter for neck deviants in comparison with hand deviants. Based on their somatotopic findings, Shen et al., (2018a, 2018b) called sMMN a window to somatosensory representations in adults and infants. Indeed, it might turn out to be promising to employ sMMN as a tool for mapping of somatosensory cortical representations in healthy and clinical populations.

Due to the low number of studies employing sMMN, the choice of appropriate experimental paradigm seems to be highly important. Currently, there are a number of paradigms that are used to elicit sMMN: conventional “oddball” (Stefanics et al., 2014), “roving”, “standard-omitted” (Strömmer et al., 2014), and “optimal” (Näätänen et al., 2004). The most popular one is called an “oddball” paradigm. It accommodates two types of randomly interspersed stimuli: “deviant” or “rare” stimuli and “standard” frequently repeated stimuli. Although some studies employ a task-specific “active oddball” for eliciting P300, for eliciting MMN most studies employ a “passive oddball” that does not require voluntary attention from participants (Stefanics et al., 2014). A “standard-omitted” paradigm uses omissions instead of deviant stimuli (Strömmer et al., 2014). In a “roving” paradigm the “deviant” becomes “standard” over the course of time allowing for studying “repetition effects” (Stefanics et al., 2014; Shestakova et al., 2002). The “optimal” paradigm was invented by Näätänen et al. (2004) for eliciting mismatch negativity in the auditory modality. The authors tested if five different deviants comprising half of the stimuli could still elicit MMN. The obvious advantages of this paradigm are reduction of time and “profile for auditory discrimination abilities” obtained for different attributes (Näätänen et al., 2004).

Different types of stimulation can be used to elicit sMMN. Stimulation could be generated by an inflatable membrane (Andersen, Lundqvist,



2019; Shen et al., 2017), electromechanical vibrator (Kekoni et al., 1997), electromagnetic mechanical stimulator (Chen et al., 2018), constant current stimulator (Strömmer et al., 2014). Electrical stimulation could be delivered via electrode rings or solenoids (Restuccia et al., 2006, 2009; Job et al., 2019). Electrical stimulation seems to be the most conservative means to evoke sMMN. Moreover, electrical stimulation is routinely used in clinical practice of testing muscle excitability in amyoplasia patients (Agranovich et al., 2019) which as we can discuss later could be the recipients of the sMMN protocol we develop here using healthy adult controls.

In this study we aim at replicating previous sMMN results in the standard oddball paradigm using electrical stimulation and MEG, the neuroimaging technique that records magnetic fields produced in the brain. MEG is known for high temporal resolution, which renders it an optimal technique to assess MMN responses (for a review, see Naatanen et al., 2007). In addition, MEG is considered a safe and friendly technique for studying neuroplasticity in the clinical population.

Taking everything into account, we further aim to develop a specific protocol for probing sensitivity of peripheral muscles using electrical stimulation in order to later translate our protocol to clinical research using both EEG and MEG at the individual level.

## METHODS

**Participants.** We recruited 20 healthy right-handed adults from 18 to 35 years old without self-reported neurological or psychiatric conditions of which 15 were women and 5 were men. The experiment was approved by the ethics committee of the National Research University Higher School of Economics. Informed consent was obtained from each volunteer.

**MEG recording.** The MEG data was collected using a 306-channel VectorView system (Elekta Neuromag, Finland) at the unique research facility ‘Center for Neurocognitive Research (MEG-Center)’ in MSUPE. The 306 sensors included 102 magnetometers and two sets of 102 planar gradiometers. We recorded MEG at a sampling rate of 1000 Hz. The hardware filters were set to AD-330 Hz. Four additional bipolar channels were used to record vertical electrooculogram (vEOG, left eye).

The 3-dimensional Fastrak digitizer (Polhemus, Inc, USA) was used to digitize the positions of the head position indicator coils, the

landmarks of nasion, left and right preauricular points, and around 160 additional random points to obtain information about the head shape, which allows more accurate alignment with the anatomical MR images. The present study, however, did not use individual MRIs for further analyses. Two head position indicator coils were placed above the left and right eyes, as close as possible to the hairline, while another two were placed on the left and right mastoids respectively.

**Stimulation.** We used Digitimer High Voltage Stimulator model DS7A for tactile stimulation, following a previous study (Strömmer et al., 2014). The device was created for nerve and muscle tissue stimulation and provides brief pulses of high voltage. The width of the pulse was 200  $\mu$ s. We used a staircase procedure to determine the individual participant’s sensory threshold. The sensory threshold was estimated separately for the second and fifth fingers. We did approximately 6 staircase rounds on each participant starting from the minimal intensity and increasing it in a stepwise manner (each time for 0.05 mA). The sensory threshold was the average threshold value from this procedure, which was then increased by 120% in intensity following Hautasaari et al. (2019). We then asked participants whether the obtained 120% threshold value would be comfortable for them during the experiment.

After the experiment, each participant was asked whether they felt the stimulation. They were also asked whether they concentrated on the stimulation, whether it changed throughout the experiment and how distracting the movie was.

**Procedure.** We employed the auditory “oddball” paradigm with approximately 500 stimuli (20% of deviants), interstimulus interval of 2000 ms and 200  $\mu$ s as a width of the pulse. Stimuli were delivered to the second and fifth fingers.

In the first block (Block 1) 80% of stimuli (400) were delivered to the second finger and 20% (deviants, 100) – the fifth. After that, to avoid the “habituation effect” and to save time, participants were asked to sit still for 10 minutes. In the second block (Block 2), the pattern of stimulation was reversed: 80% of stimuli will be delivered to the fifth finger and the rest – to the second one.

Participants were instructed not to pay attention to stimulation, not to move excessively and watch a nature documentary with low sound level as electrical stimulation can be distracting. In a post-experimental briefing participants admitted that the chosen movie was distracting, and they sometimes had been forgetting about the applied

**Table 1.** Intensities of stimulation for each participant for each finger in mA

**Таблица 1.** Интенсивность электрической стимуляции, подаваемой на второй и пятый палец, для каждого участника (mA)

Second finger	Fifth finger
2.6	2.75
2.5	1.9
3.9	3.3
3.0	1.65
2.5	1.25
1.3	1.6
3.5	2.4
2.35	0.9
3.0	1.15
2.5	2.25
1.85	1.85
2	1.2
2.4	1.9
3.3	3.2
3.5	3.0
1.9	1.1
2.2	1.45
3.75	2.55
2.5	2.35
2.35	1.45

stimulation. Participants were also instructed that they would be asked to report events of the movie after the recording.

#### *Data analysis*

The MEG analysis focused on magnetometer signals. Sensors and time segments contaminated with artifacts were first manually picked and removed. Next, we performed spatiotemporal signal space separation (tSSS) and movement compensation using the built-in in the Elekta software (Maxfilter™; Elekta Neuroscience 2010). The subspace correlation threshold for tSSS was 0.900. Subsequent steps of signal preprocessing were performed in the Fieldtrip toolbox (Oostenveld et al., 2011) for MATLAB.

The data were downsampled to 250 Hz and power-line noise was removed applying a notch filter at 50 and 100 Hz. The artifacts such as heartbeats and eye movements were excluded using Independent Component Analysis (ICA, fastica). On average, we excluded 3 components across participants (ranging from 1 to 4).

We extracted epochs locked to the stimulus onset between – 100 and 500 ms. The pre-stimulus interval of each epoch was used for baseline correction. Epochs contaminated with excessive noise were rejected by visual inspection. The MMN waveform was defined as the difference of ERFs evoked by standard and deviant stimuli.

#### *Statistical analysis*

The difference between ERF waveforms evoked by standard and deviant stimuli was assessed at sensor-level using cluster-based permutation tests (dependent sample t-tests; Maris and Oostenveld, 2007). Family-wise error rate (FWER) was controlled at level 0.05.

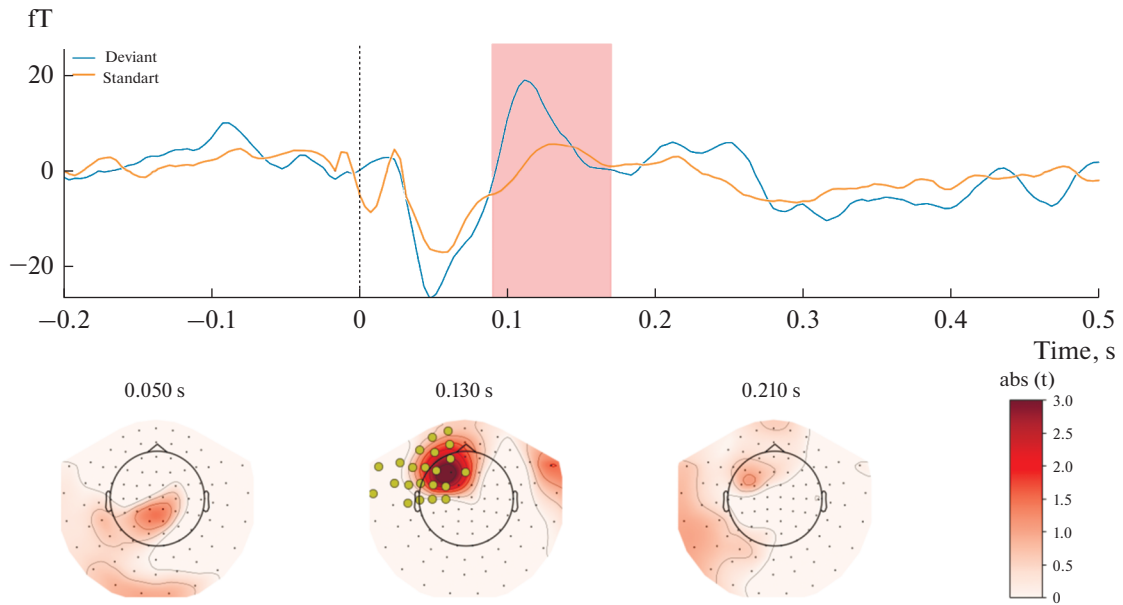
## RESULTS

The results showed that magnetic responses to standard and deviant stimuli differed significantly in Block 1 (Fig. 1). A significant spatiotemporal cluster was found at the 90-170 msec time window in a left-lateralized fronto-central region of 22 magnetometers ( $P = 0.006$ , after FWER-control). Contrarily, no significant sMMN clusters were found in Block 2 (Fig. 2).

Sensory thresholds for each participant are presented in Table 1. The mean of the thresholds across participants in the second finger was 2.65 mA (SD = 0.4, SEM = 0.15) while in the fifth finger –1.96 mA (SD = 0.5, SEM = 0.16). Six participants asked to decrease the intensity of stimulation before the experiment (it was decreased by 0.03–0.1 mA). One participant asked to increase the stimulation (by 0.4 mA). At least three participants in the free discussion said that they felt stimulation less and less with the progression of the experiment.

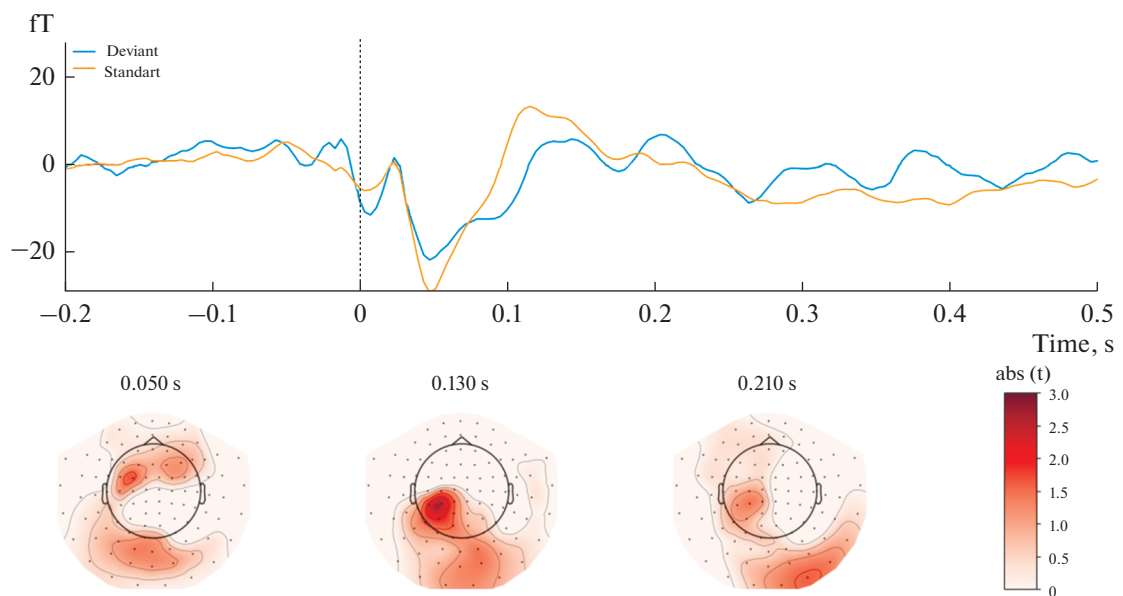
## DISCUSSION

We applied electrical stimulation in the odd-ball paradigm to evoke magnetic fields in response to a rare event interspersed between frequent ones. In particular, we recorded MMN responses in the condition when stimulation of the fifth finger was used as the deviant stimulus, and stimulation of the second finger was used as the standard stimulus (Block 1), and in the condition when stimuli were delivered in the opposite manner (Block 2). We observed a significant difference in responses to standard and deviant stimuli only in the condition of Block 1, but not in the condition of Block 2. We hypothesize that the ab-



**Fig. 1.** Results of Block 1 [Standard stimulus delivered to the second finger; Deviant stimulus delivered to the fifth finger] statistical analysis. Upper panel: mean ERF waveform across 22 magnetometers forming a significant spatio-temporal cluster ( $P = 0.006$ ). Lower panel:  $t$ -values map; magnetometers forming a significant spatio-temporal cluster marked by yellow. Topographical maps are obtained using an 80 ms average window.

**Рис. 1.** Результаты статистического анализа Блока 1 [Стандартный стимул подается на второй палец; Девиантный стимул подается на пятый палец]. Верхняя панель: усредненный МПСС по 22 магнитометрам, образующим значительный пространственно-временной кластер ( $P = 0.006$ ). Нижняя панель: карта  $t$ -значений; магнитометры, образующие значительный пространственно-временной кластер, отмеченный желтым цветом. Топографические карты сделаны с усреднением активности в течение 80 мс.



**Fig. 2.** Results of Block 2 [Standard stimuli delivered to the fifth finger; Deviant ones delivered to the second finger] statistical analysis. Upper panel: mean ERF waveform across 22 magnetometers forming a spatio-temporal pattern of activation ( $P > 0.05$ ). Lower panel: topographical  $t$ -values map. Topographical maps are obtained using an 80 ms average window.

**Рис. 2.** Результаты статистического анализа Блока 2 [Стандартный стимул подается на второй палец; Девиантный стимул подается на пятый палец]. Верхняя панель: усредненный МПСС по 22 магнитометрам, образующим пространственно-временной паттерн активации ( $P > 0.05$ ). Нижняя панель: карта  $t$ -значений. Топографические карты сделаны с усреднением активности в течение 80 мс.

sence of the sMMN in the latter case could happen due to the lesser intensity of stimulation of the fifth finger as compared to the second. It could be explained by inaccurate participants' reports during the staircase procedure, or some other possible reasons: sponges might have dried out faster or/and were not securely attached to the fifth finger. Following this line of thinking, one can also explain sMMN results in the Block 1, where the electric stimulus to the second finger stimulation represents the standard stimulus while the omission of the stimulus to the same finger while stimulating the fifth finger could be considered as a deviant event.

Most studies reported sMMN in the time window from 100 ms to 200 ms after the stimulus onset as a negative or positive component. Other researchers reported MMN in the window of 150–250 ms when delivering stimulation in a variety of oddball paradigms. For example, Andersen and Lundqvist (2019) reported sMMN component at 125–145 ms in response to tactile stimulation paradigm delivered in “standard-omitted” fashion to the second finger. In a study using the same paradigm, Strömmer et al. (2014) reported sMMN at about 180–220 ms after the tactile stimulation onset in young adults. Importantly, the results revealed in our study indicate that the magnetic equivalent of the sMMN component could appear at 90–170 ms peaking at approximately 110 ms with.

The origin of this sMMN could stem from the activity over secondary somatosensory cortices as was previously suggested (Strömmer et al., 2014; Naeije et al., 2016, 2018). Importantly, sMMN is usually seen across the frontocentral regions of the brain and primary and secondary regions responding to sensory stimulation (Zhang et al., 2019). In the somatosensory modality, it can be recorded an area of central sulcus (Kekoni et al., 1997), and parieto-central and frontal regions contralateral to stimulated side (Restuccia et al., 2009). Notably, the results of our study showing contralateral fronto-central distribution of the evoked fields (see Fig. 1) are fully in accordance with the finding of Restuccia et al. (2009). Overall, both latency and topographies of sMMN recorded in our study corroborate previous sMMN findings in healthy adults obtained using tactile stimulation (Shen et al., 2018a).

We suggest that the differences in the spatio-temporal profiles of sMMN between the discussed studies might arise due to the variety of paradigms used to elicit the sMMN responses. For example, due to the fact that most sMMN studies do not report in detail what kind of tech-

niques they used to determine an appropriate intensity of stimulation, the staircase procedure employed to define the stimulation intensity might turn out to be of a particular interest in terms of the effect consistency.

Another element of the paradigm, which we find important for the result interpretation, is the procedure used to eliminate non-MMN related activity. Taking into account the fact that MMN is an automatic and pre-attentive response, it is important to control that participants do not pay attention to stimulation, which allows for the elimination of responses related to active attention, such as the N2 and P3. In particular, participants might be asked to read a book or watch a movie (with no sound or low sound level). Interestingly, Strömmer et al. (2014) asked participants to listen to a radio play and answer questions about the contents afterwards to ensure their attention was focused on that task. At the same time, Mareau (2013) elicited aMMN during viewing the movie with sound, which suggests that such a procedure is possible. However, the MMN amplitudes recorded in the study by Mareau (2013) were reduced. Taking all the discussed approaches into account, we suggest that the use of a natural movie with low-level sound might be a fruitful compromise. Importantly, participants confirmed that the videos were sufficiently distracting to allow unattentive processing of somatosensory stimuli.

Moreover, we suggest that a consistent and user-friendly paradigm is especially important for the clinical population. Likewise, somatosensory processing could be impaired in a wide range of neurodevelopmental disorders (Cascio, 2010) and sMMN could be developed as an index of somatosensory processing integrity in clinical practice. In light of this, some researchers called sMMN a window to somatosensory representations in adults and infants (Shen et al., 2018a, 2018b) offering to use the sMMN as the means to study orderly somatotopic representations of body parts and fingers. Somatotopic patterns of MMN responses in infants as well as adults suggest that MMN could be sensitive to representations of body parts and the distance between these representations. Following the results of these studies, Shen et al. (2018a) proposed that MMN could be used to study typical and atypical development of somatosensory and motor systems, neural plasticity, representations of body parts and the boundaries between them. We further excel in sMMN investigations in the attempt to employ MEG approach to record evoked magnetic fields

in the oddball paradigm without any contact with the surface of the skull. Potentially, MEG can provide exact locations of body-associated representations in healthy participants and patients.

Such an approach might turn out to be promising for a variety of musculoskeletal diseases such as arthrogryposis multiplex congenita (AMC). Despite the fact that arthrogryposis is considered to be a peripheral disorder, recent studies indicate that patients exhibit peculiarities of their brain signals at the resting level (Bhat et al., 2017; Blagoveschenskiy et al., 2018). Active elbow flexion in patients with AMC can be restored by the muscle autotransplantation of long-head triceps, latissimus dorsi transfer, pectoralis, and some other muscles to the position of biceps brachii (Oishi et al., 2017; Agranovich et al., 2019). However, patients might often experience difficulties with postoperative use of the muscle because the required neuroplastic reorganization might be complicated (Golosheykin et al., 2021). At the same time, the speed and quality of these processes are known to be associated with the choice of the donor muscle (Osichi et al., 2017). Therefore, the objective criteria for muscle choice are required in addition to donor muscle strength and its suitability for transfer. We suggest that the sMMN-based approach might become one of the objective neurophysiological markers for the assessment of the muscle's suitability for autotransplantation. We plan to further use the current sMMN protocol to study sensorimotor plasticity in patients with arthrogryposis and use the obtained results or the in-between group comparison of pre- and postoperative results in sensory-motor function of this clinical group with the in the healthy population.

Overall, we suggest that sMMN possesses certain advantages with regard to other methods for studying sensorimotor integration, such as two-point discrimination, detection threshold measurement, or behavioral measures. First, it does not rely on active attention which makes it very useful in populations for which it is hard to maintain attention. The technique also does not rely on subjective complaints and answers. Then, if methodology is strictly followed, might offer an objective assessment of sensorimotor integration processes. To control for this factor, we propose using staircase procedure to define a stimulation intensity and using nature videos with low sound effects to eliminate attentive processing of the somatosensory stimuli. In turn, we suggest that sMMN and its magnetic equivalent can be used to study the typical and atypical development of so-

matosensory and motor systems, neural plasticity, representation of body parts and boundaries.

### *Study limitations*

One of the weaknesses of the research is that the majority of the participants reported feeling less stimulation on the second block of trials. That could possibly happen due to the technicalities such as the stimulator's sponges drying, or the tape, which holds the stimulator in place, being too weak and getting loose by the end of the experiment, or both.

Another weakness would be electrical stimulation that is not wholly appropriate to our goals of working with children and clinical populations. Most studies on sMMN used tactile/mechanical/vibrotactile stimulators and electrical ones are not widely used.

Implications of using different types of stimulation were discussed in a study by Hautasaari et al. (2019). It has been already revealed that mismatch responses in the somatosensory domain could be elicited with different stimulation although most of the studies use electrical stimulation. The group decided to conduct two experiments using tactile and electrical stimulation, arguing that mechanical stimulation is more "natural" and less discomforting for a participant. As for the compatibility with neuroimaging methods, mechanical stimulator again is better suited because it produces less electromagnetic fields which could be disruptive for fMRI or MEG.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Ekaterina Voevodina, Irina Buyanova and Jahan Gani-zade for their assistance with data collection and Semyon Golosheykin for valuable advice.

### FUNDING

This work is supported by a grant from the Russian Science Foundation (project no. 20-68-47038), Center for Neuroeconomics and Cognitive Research, Institute of Cognitive Neuroscience, National Research University Higher School of Economics, Russian Federation.

### REFERENCES

Благовещенский Е.Д., Агранович О.Е., Кононова Е.Л., Баиндурашвили А.Г., Назарова М.А., Шестакова А.Н., Габбасова Е.Л., Никулин В.В. Особенности электрофизиологической активности коры больших полушарий мозга у детей с артрогрипозом. Нервно-мышечные болезни.

2018. 8(2): 25–32.  
<https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-2-25-32>
- Blagovechtchenski E., Agranovich O., Kononova Y., Nazarova M., Nikulin Vadim V.* Perspectives for the Use of Neurotechnologies in Conjunction With Muscle Autotransplantation in Children *Frontiers in Neuroscience*. 2019. 13.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00099>
- Agranovich O.E., Kochenova E.A., Oreshkov A.B., Trofimova S.I., Petrova E.V., Gabbasova E.L., Blagovechtchenski E.D.* Evaluation of unipolar transfer of the latissimus dorsi to flexor antebrachii in patients with arthrogryposis. *Genij Ortop*. 2019. 25: 42–48.  
<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-1-42-48>
- Akatsuka K., Wasaka T., Nakata H., Inui K., Hoshiyama M., Kakigi R.* Mismatch responses related to temporal discrimination of somatosensory stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2005. 116(8): 1930–1937.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.04.021>
- Andersen L.M., Lundqvist D.* Somatosensory responses to nothing: An MEG study of expectations during omission of tactile stimulations. *NeuroImage*. 2019. 184: 78–89.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.09.014>
- Cascio C.J.* Somatosensory processing in neurodevelopmental disorders. *Journal of neurodevelopmental disorders*. 2010. 2(2): 62–69.  
<https://doi.org/10.1007/s11689-010-9046-3>
- Chen J.-C., Macerollo A., Sadnicka A., Lu M.-K., Tsai C.-H., Korlipara P., Bhatia K., Rothwell J.C., Edwards M.J.* Cervical dystonia: Normal auditory mismatch negativity and abnormal somatosensory mismatch negativity. *Clinical Neurophysiology*. 2018. 129(9): 1947–1954.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.05.028>
- Duncan C.C., Barry R.J., Connolly J.F., Fischer C., Michie P.T., Näätänen R., Polich J., Reinvang I., Van Petten C.* Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology*. 2009. 120(11): 1883–1908.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.07.045>
- Golosheykin S.A., Blagoveschenskiy E.D., Agranovich O.E., Nazarova, M.A., Nikulin V.V., Moiseenko O.E., Chan R.W., Shestakova A.N.* Feasibility and Challenges of Performing Magnetoencephalography Experiments in Children With Arthrogryposis Multiplex Congenita. In *Frontiers in Pediatrics*. 2021. 9. 1031. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2021.626734>
- Hautasaari P., Kujala U.M., Tarkka I.M.* Detecting differences with magnetoencephalography of somatosensory processing after tactile and electrical stimuli. *Journal of Neuroscience Methods*. 2019. 311: 331–337.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.09.014>
- Job X.E., Brady D., de Fockert J.W., Luft C., Hill E.L., van Velzen J.* Adults with probable developmental coordination disorder selectively process early visual, but not tactile information during action preparation. An electrophysiological study. *Human movement science*. 2019. 66: 631–644. S0167-9457(18)30812-1.  
<https://doi.org/10.1016/j.humov.2019.02.018>
- Justo-Guillén E., Ricardo-Garcell J., Rodríguez-Camacho M., Rodríguez-Agudelo Y., Lelo de Larrea-Mancera E.S., Solís-Vivanco R.* Auditory mismatch detection, distraction, and attentional re-orientation (MMN-P3a-RON) in neurological and psychiatric disorders: A review. *International Journal of Psychophysiology*. 2019. 146: 85–100.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.09.010>
- Kekoni J., Hämäläinen H., Saarinen M., Gröhn J., Reinikainen, K., Lehtokoski A., Näätänen R.* Rate effect and mismatch responses in the somatosensory system: ERP-recordings in humans. *Biological Psychology*. 1997. 46(2): 125–142.  
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(97\)05249-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0301-0511(97)05249-6)
- Kirby A., Sugden D.A.* Children with developmental coordination disorders. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2007. 100(4): 182–186.  
<https://doi.org/10.1177/014107680710011414>
- Kujala T., Leminen M.* Low-level neural auditory discrimination dysfunctions in specific language impairment—A review on mismatch negativity findings. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2017. 28: 65–75.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.10.005>
- Moberget T., Karns C.M., Deouell L.Y., Lindgren M., Knight R.T., Ivry R.B.* Detecting violations of sensory expectancies following cerebellar degeneration: A mismatch negativity study. *Neuropsychologia*. 2008. 46(10): 2569–2579.

- <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuro-psychologia.2008.03.016>
- Näätänen R., Kujala T., Escera C., Baldeweg T., Kreegipuu K., Carlson S., Ponton C. The mismatch negativity (MMN) – A unique window to disturbed central auditory processing in ageing and different clinical conditions. *Clinical Neurophysiology*. 2012. 123(3): 424–458.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.020>
- Näätänen R., Paavilainen P., Rinne T., Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology*. 2007. 118(12): 2544–2590.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.026>
- Näätänen R., Pakarinen S., Rinne T., Takegata R. The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clinical Neurophysiology*. 2004. 115(1): 140–144.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.04.001>
- Naeije G., Vaulet T., Wens V., Marty B., Goldman S., De Tiège X. Multilevel Cortical Processing of Somatosensory Novelty: A Magnetoencephalography Study. *Frontiers in human neuroscience*. 2016. 10: 259.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00259>
- Naeije G., Vaulet T., Wens V., Marty B., Goldman S., De Tiège X. (2018). Neural Basis of Early Somatosensory Change Detection: A Magnetoencephalography Study. *Brain Topography*. 2018. 31: 242–256.  
<https://doi.org/10.1007/s10548-017-0591-x>
- Oishi S.N., Agranovich O., Pajardi G.E., Novelli C., Baindurashvili A.G., Trofimova S.I., Abdel-Ghani H., Kochenova E., Prosperpio G., Jester A., Yilmaz G., Şenaran H., Kose O., Butler L. Treatment of the upper extremity contracture/deformities. *J Pediatr Orthop*. 2017. 37: 9–15.  
<https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001002>
- Oostenveld R., Fries P., Maris E., Schoffelen J.M. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience*. 2011. 156869.  
<https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Quintiliani M., Battaglia D.I., Restuccia D., Musto E., Perulli M., Contaldo I., Gambardella M.L., Palazzese G., Meloni A., Dravet C., Mercuri E., Guzzetta F. Somatosensory mismatch negativity in Dravet Syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2017. 21(1): e143–e144.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.04.1292>
- Restuccia D., Marca G. Della, Valeriani M., Leggio M.G., Molinari M. Cerebellar damage impairs detection of somatosensory input changes. A somatosensory mismatch-negativity study. *Brain*. 2006. 130(1): 276–287.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awl236>
- Restuccia D., Zanini S., Cazzagon M., Del Piero I., Martucci L., Della Marca G. Somatosensory mismatch negativity in healthy children. *Developmental Medicine Child Neurology*. 2009. 51(12): 991–998.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03367.x>
- Schwartz S., Shinn-Cunningham B., Tager-Flusberg H. Meta-analysis and systematic review of the literature characterizing auditory mismatch negativity in individuals with autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018. 87: 106–117.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.008>
- Shen G., Smyk N., Meltzoff A., Marshall P. Using somatosensory mismatch responses as a window into somatotopic processing of tactile stimulation. *Psychophysiology*. 2018a. 55: e13030.  
<https://doi.org/10.1111/psyp.13030>
- Shen G., Weiss S.M., Meltzoff A.N., Marshall P.J. The somatosensory mismatch negativity as a window into body representations in infancy. *International Journal of Psychophysiology*. 2018b. 134: 144–150.
- Shestakova A., Brattico E., Huotilainen M., Galunov V., Soloviev A., Sams M., Ilmoniemi R., Näätänen R. Abstract phoneme representations in the left temporal cortex: magnetic mismatch negativity study. *NeuroReport*. 2002. 13(14): 1813–1816.
- Stefanics G., Kremláček J., Czizler I. Visual mismatch negativity: A predictive coding view. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014. 8: 666.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00666>
- Strömmer J.M., Tarkka I.M., Astikainen P. Somatosensory mismatch response in young and elderly adults. In *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014. 6: 293.  
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi-2014.00293>
- Zhang Z., Guo G., Zhang J., Li C., Huang Q., Go R., Fukuyama H., Funahashi S., Yan T., Wu J. Do theta oscillations explain the somatosensory change detection mechanism? *Biological psychology*. 2019. 143: 103–112.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2019.02.001>

## МЭГ-ИССЛЕДОВАНИЕ СОМАТОСЕНСОРНОЙ НЕГАТИВНОСТИ РАССОГЛАСОВАНИЯ, ВЫЗВАННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ

О. Е. Моисеенко<sup>1, #</sup>, Д. О. Бредихин<sup>1</sup>, М. Эррохо Руиз<sup>2</sup>, В. В. Моисеева<sup>1</sup>, А. Н. Шестакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центр Нейроэкономики и Когнитивных Исследований, Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”, Москва, Россия

<sup>2</sup>Голдсмитс, Университет Лондона, Департамент Психологии, Лондон, Великобритания

<sup>#</sup>e-mail: moiseenko12olesya@gmail.com

Компонент вызванных потенциалов негативности рассогласования (НР) является перспективным инструментом для изучения механизмов нейропластичности, сенсорной памяти и других аспектов функционирования сенсорных систем в норме и патологии. Несмотря на многочисленные НР исследования в слуховой модальности, механизмы соматосенсорной НР остаются недостаточно изученными. Мы использовали электростимуляцию в “oddball”-парадигме, состоящей из двух блоков со стандартными (80%) и девиантными (20%) стимулами во время просмотра видеофильмов. Пермутационные тесты выявили значимые различия между ответами на стандартные и девиантные стимулы в условии, связанном с восприятием стандартного стимула указательным пальцем кисти и девиантного стимула мизинцем во временном окне 90–170 мс. Мы наблюдали фронтально-центральное распределение компонента НР, схожее по пространственно-временной картине с соматосенсорным НР, известным по литературным данным. Основываясь на результатах нашей работы, мы считаем нужным проводить дополнительные исследования для выявления условий, в которых выявление НР является надежным, а также максимально комфортным для участников.

*Ключевые слова:* соматосенсорная негативность, рассогласования, магнитоэнцефалография, oddball-парадигма



---

---

**ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА**

---

---

УДК 612.821

**ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ СРЕДНЕГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА,  
ПОЯВЛЯЮЩИЕСЯ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ЗВУЧАНИЯ ПРОСТОГО ТОНА****© 2022 г. А. О. Канцерова<sup>1</sup>\*, Л. Б. Окнина<sup>1</sup>, Д. И. Пицхелаури<sup>2</sup>, В. В. Подлепич<sup>2</sup>,  
Е. Л. Машеров<sup>2</sup>, Я. О. Вологодина<sup>1, 2</sup>, И. А. Зибер<sup>3</sup>**<sup>1</sup>ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия<sup>2</sup>ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва, Россия<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”, Москва, Россия\*e-mail: [anna.kantserova@gmail.com](mailto:anna.kantserova@gmail.com)

Поступила в редакцию 06.03.2022 г.

После доработки 03.05.2022 г.

Принята к публикации 27.06.2022 г.

Исследования активности нейронов у животных показали, что ствол мозга участвует в обработке конца звука. В основе данного исследования лежит анализ реакции среднего мозга человека на окончание подачи звукового стимула. Регистрация электрической активности проводилась при помощи глубинного электрода, расположенного в водопроводе мозга (*aqueductus cerebri*). Исследование проводилось в рамках интраоперационного мониторинга (ИОМ) с целью минимизации неврологического дефицита в послеоперационном периоде. Представлены результаты анализа вызванных потенциалов, записанных в ответ на простые тоны у 6 пациентов. На вызванных потенциалах вслед за началом звучания стимула были выявлены пики  $V_S$ ,  $VI_S$ ,  $S1_S$ ,  $S2_S$ ,  $S3_S$ , связанные с проведением нервного импульса по слуховому пути. После окончания звучания стимула выявлялись пики  $V_E$ ,  $VI_E$ ,  $S1_E$ ,  $S2_E$ ,  $S3_E$ , которые также связаны с проведением нервного импульса по слуховому пути, и пик  $E$ , который с наибольшей вероятностью отражает анализ звуковой информации структурами среднего мозга.

*Ключевые слова:* средний мозг, потенциалы ближнего поля, вызванные потенциалы, слуховое восприятие, окончание звукового стимула

**DOI:** 10.31857/S0044467722050082

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2050 году около 2.5 миллиардов людей будут иметь нарушения слуха (ВОЗ, 2021). Физиологические механизмы этих нарушений многочисленны и варьируют от снижения звуковой проводимости в наружном ухе до повреждения структур головного мозга (Michels et al., 2019). В настоящее время наиболее эффективными средствами коррекции слуха признаны слуховые аппараты и кохлеарные импланты (ВОЗ, 2021). Однако эти устройства оказывают помощь только пациентам, у которых есть патологии наружного, среднего и внутреннего уха (Naples, Ruckenstein, 2020), (Valentinuzzi, 2020). При поражениях слухового нерва, а также в случае, когда установка кохлеарного импланта противопоказана, электроды внедряют непосредственно в ствол головного мозга (Dhanasingh,

Nochmair, 2021). Эффективность слухового импланта в стволе головного мозга варьирует от детектирования отдельных звуков до распознавания речи (Behr et al., 2014).

Интенсивность естественных звуков быстро меняется. Кроме того, в них присутствуют многочисленные паузы разной длительности. Исследования активности нейронов, участвующих в обработке временных характеристик звуковых стимулов у животных, показали, что начало и конец звука обрабатываются слуховой системой по отдельности двумя разными нейронными системами (Liu et al., 2019). Клетки, относящиеся к системе, где обрабатывается конец звука, найдены в слуховой коре (Baba et al., 2016), (Sołtyga, Borkat, 2019), в таламусе (Anderson, Linden, 2016) и в стволе мозга (Akimov et al., 2017), (Kopp-Scheinpflug et al., 2018).

Впервые селективность нейронного ответа по отношению к длительностям звуковых сигналов была найдена в среднем мозге лягушек (Potter, 1965). Однако только в результате нейронной регистрации нижних холмиков летучих мышей было показано, что в основе механизма этого феномена лежит постингибиторное облегчение (Casseday et al., 1994). Предполагаемый нейронный механизм детектирования конца звука заключается в ингибировании нейронов во время звучания стимула и их активации после окончания звука (Alluri et al., 2016).

Данные об обработке конца звукового стимула стволом мозга человека получены в исследовании (Brinkmann, Scherg, 1979) с использованием неинвазивной электроэнцефалографии (ЭЭГ). Были выявлены акустические стволовые off-потенциалы, которые представляют собой серию высокочастотных колебаний, следующих непосредственно после окончания подачи звукового стимула. По своим параметрам они схожи с акустическими стволовыми оп-потенциалами, которые возникают сразу после начала подачи звукового стимула. В основе генерации акустических стволовых off-потенциалов лежит последовательное снижение интенсивности разрядов нейронов проводящих слуховых путей после окончания звучания стимула.

Еще одним способом исследования роли стволовых структур человека в анализе временных характеристик звуковых стимулов является регистрация вызванных потенциалов (ВП) ближнего поля. Для этих целей используют электроды, которые имплантируются по медицинским показаниям для стимуляции стволовых структур (Parsons et al., 2014) и для проведения интраоперационного мониторинга (ИОМ) (Sala et al., 2004). Наибольшую ценность для нейрофизиологии представляют исследования, проводимые совместно с ИОМ. В отличие от используемых для лечения хронической боли стимулирующих электродов, которые погружаются в нервную ткань, при ИОМ погружение в ткань ствола головного мозга не происходит. Используемые современные внутривенные анестетики в большей степени угнетают активность коры больших полушарий, но не оказывают выраженного влияния на ствол головного мозга (Sahinovic et al., 2018).

В основе данного исследования лежит анализ реакции среднего мозга на окончание подачи звукового стимула. Регистрация электри-

ческой активности проводилась при помощи глубинного электрода, расположенного в водопроводе мозга (*aqueductus cerebri*). Исследование проводилось в рамках ИОМ с целью минимизации неврологического дефицита в послеоперационном периоде.

## МЕТОДИКА

Данное исследование согласовывается с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России (Москва). Все участвовавшие в исследовании пациенты были осведомлены о цели и методах исследования и подписывали добровольное информированное согласие.

### *Критерии включения пациентов в исследования*

В исследование включено 6 пациентов (2 женщины и 4 мужчин), которые проходили хирургическое лечение доброкачественных новообразований стволовых структур головного мозга в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко МЗ РФ (табл. 1). Структуры среднего мозга не были вовлечены в опухолевый процесс ни у одного пациента, что было подтверждено при помощи предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ). По данным клинического обследования и нейропсихологического тестирования, никто из пациентов не имел патологий слуховой системы и когнитивных нарушений ни до, ни после оперативного лечения. Послеоперационный период у всех пациентов протекал без осложнений. Не было выявлено нарастания очаговой неврологической симптоматики.

### *Хирургическое вмешательство*

При выполнении хирургического лечения опухолей осуществлялся транскортико-трансвентрикулярный доступ в третий желудочек или медианный субокципитальный доступ в четвертый желудочек (рис. 1). Вышеописанные хирургические доступы обеспечивали хорошую видимость водопровода мозга. В целях ИОМ в просвет водопровода вставлялся одноразовый электрод производства ООО «Нейроэлект» (Россия). Он состоял из пластиковой, круглой в сечении трубки (диаметр 2.7 мм) и прикрепленных к ней трех

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании  
**Table 1.** Characteristics of patients who participated in the study

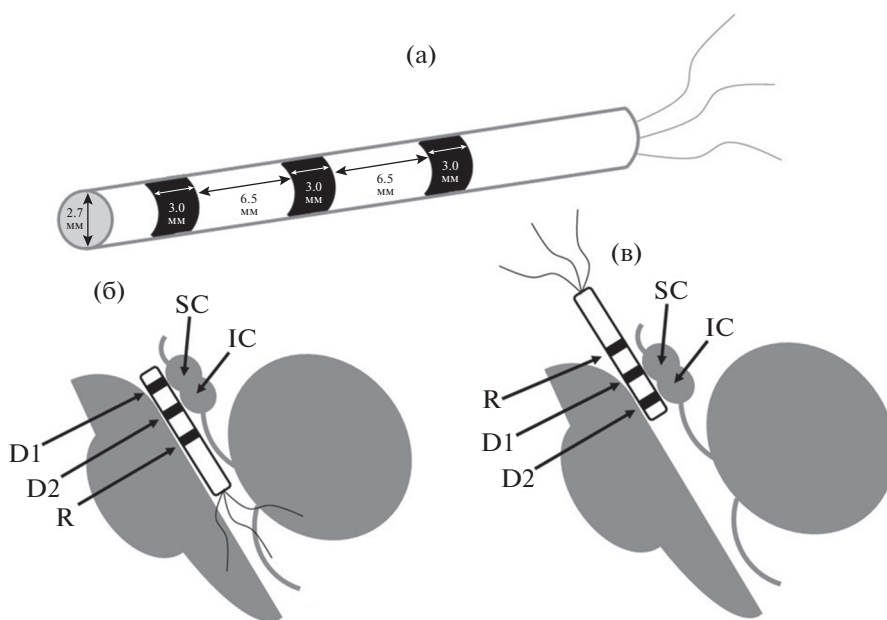
Пациент	Пол	Возраст	Расположение опухоли	Хирургический доступ
1	Ж	65	Левый зрительный бугор	Транскортико-трансвентрикулярный
2	Ж	41	Продолговатый мозг	Медианный субокципитальный
3	М	39	Пинеальная область и продолговатый мозг	Медианный субокципитальный
4	М	30	Третий желудочек	Транскортико-трансвентрикулярный
5	М	42	Четвертый желудочек	Медианный субокципитальный
6	М	52	Четвертый желудочек	Медианный субокципитальный

кольцевых стальных электродов-контактов. Два электрода-контакта (D1, D2) были регистрирующими, располагались в проекции верхних и нижних холмиков (*colliculus superior* и *colliculus inferior*) и плотно прилегали к стенкам водопровода мозга. Третий электрод (R) служил референтом, был обернут хирургической марлей во избежание контакта с нервной тканью и находился в III или IV желудочке в зависимости от хирургического доступа

(рис. 1). Заземляющий электрод был установлен в проекции плечевого сустава.

*Запись биопотенциалов*

Регистрация ЭЭГ проводилась с целью объективизации глубины анестезии во время внутривенной инфузии пропофола и фентанила. Доза пропофола колебалась в пределах 6–9 мг/кг/час и определялась врачом-анестезиологом.



**Рис. 1.** Схема глубинного электрода и расположения его контактов относительно структур ствола мозга. (а) – схематичное изображение глубинного электрода. (б) – схема расположения контактов глубинного электрода относительно структур ствола мозга при медианном субокципитальном доступе. (в) – схема расположения контактов глубинного электрода относительно структур ствола мозга при транскортико-трансвентрикулярном доступе. D1, D2 – регистрирующие контакты (в водопроводе мозга), R – референт, SC – верхние холмики, IC – нижние холмики.

**Fig. 1.** Scheme of the deep electrode and its position in relation to the structures of the brainstem with median suboccipital surgical approach. (b) – layout of the deep electrode relative to the structures of the brainstem with transcortical-transventricular surgical approach. D1, D2, registering contacts (in the aqueductus cerebri); R, referent; SC, superior colliculi; IC, inferior colliculi.

зиологом, исходя из клинических показателей: параметров гомеостаза, стабильности гемодинамики и т.д. В это время на ЭЭГ регистрировались паттерны “вспышка и подавление” (burst-suppression) с индексом подавления 0.3–0.4.

#### *Регистрация вызванных потенциалов (ВП)*

Звуковая последовательность подавалась при помощи программы “Presentation” Neurobehavioral Systems, Inc. USA и состояла из 125 стимулов – простых звуковых тонов длительностью 100 мс каждый. Подавалось 5 типов простых тонов разных частот: 600, 800, 1000, 2000 и 4000 Гц – с одинаковой вероятностью встречаемости (по 25 тонов каждой частоты). У всех тонов были одинаковые по длительности восходящая фаза (10 мс), плато (80 мс) и нисходящая фаза (10 мс). Временной интервал между стимулами варьировал в пределах от 1100 до 1170 мс. Тоны подавались бинаурально с использованием накладных наушников. Все тоны имели одинаковую громкость.

Потенциалы регистрировались на оборудовании Нейро-ИОМ-32/S производства “Нейрософт” (Россия). Частота дискретизации составляла 10000 Гц; фильтр высоких частот – 0.01 Гц; фильтр низких частот – 4000 Гц, сетевой фильтр 50 Гц.

#### *Анализ данных*

Полученные записи биоэлектрических потенциалов были подвергнуты обработке цифровыми фильтрами 2–500 Гц, затем проводился визуальный анализ. К дальнейшему анализу принимались безартефактные участки записи. Усреднение ответов проводилось относительно начала стимула. Предстимульный интервал составлял 100 мс, постстимульный – 300 мс. Ответы усреднялись отдельно по каждому из типов тонов.

С целью исключения “шумовой” природы параметров ВП были сгенерированы псевдоВП. Для их генерации на безартефактном участке нативной кривой без подачи стимулов (фон) были случайным образом расставлены 25 меток, относительно которых проводилось усреднение.

На полученных ВП выделяли три группы пиков: первая регистрировалась сразу за началом стимула, вторая – после его окончания, и третья – высокоамплитудный негатив-

ный пик E (постзвуковой потенциал) (рис. 2). Выполнялось сравнение параметров этих групп пиков.

Амплитуда пиков в первой и второй группах вычислялась как разница между минимумом и максимумом соседних пиков, входящих в группу. Рассчитывался межпиковый интервал (МПИ) внутри группы.

Латентность первой группы пиков отсчитывали от начала стимула.

Латентности второй группы пиков, следующей за окончанием стимула, отсчитывались от его окончания. Однако выделение группы пиков, регистрирующихся после окончания стимула, было затруднительным. Для улучшения их выделения из шума проводилась цифровая фильтрация фильтром высоких частот (ФВЧ) 25 Гц.

Латентность пика E отсчитывалась от окончания стимула. Амплитуда пика E вычислялась относительно предшествующего пику E максимума кривой.

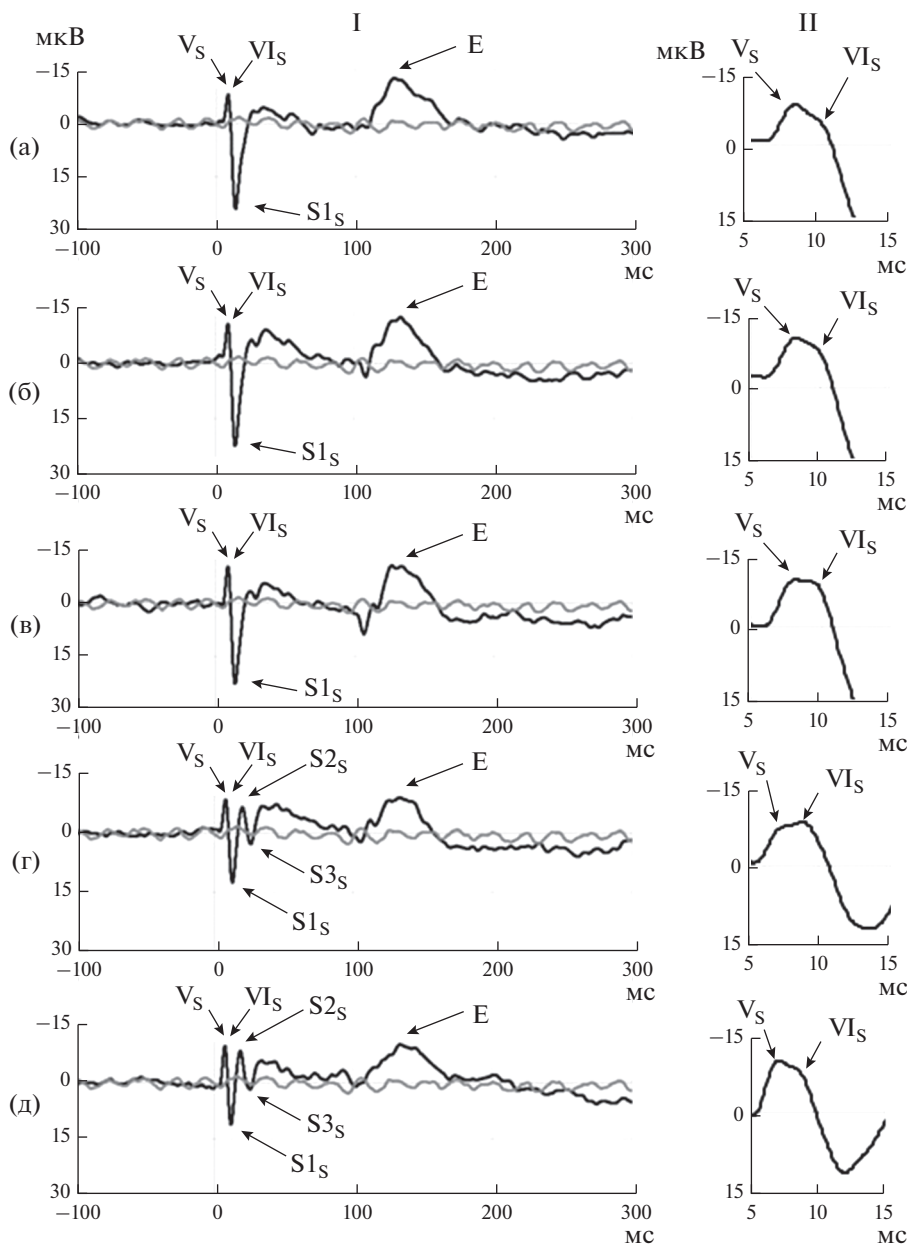
Для определения положения источников пиков вычислялась разность ВП, записанных на D1 и D2 регистрирующих электродах.

Анализ биоэлектрических потенциалов проводился в программе “Brainstorm”, в среде MATLAB (Natick, USA). Статистический анализ параметров пиков производился путем сравнения групп значений методом Краскела-Уоллиса в программе STATISTICA 10 (Tulsa, USA). В статистический анализ включались МПИ и латентность пика E. Для МПИ сравнение проводилось между  $V_S-S1_S$ ,  $S1_S-S2_S$ ,  $S2_S-S3_S$ ,  $V_E-S1_E$ ,  $S1_E-S2_E$  и  $S2_E-S3_E$ , каждая группа анализа включала в себя 5 значений, полученных от каждого пациента, у которого вслед за окончанием звучания тона выделялась группа пиков. Для латентности пика E сравнение проводилось между ответами на тоны пяти частот, каждая группа анализа включала в себя 6 значений, полученных от каждого пациента.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На ВП на обоих регистрирующих электродах-контактах выделялись:

- Первая группа, следующая за началом стимула, включала пики  $V_S$ ,  $VI_S$ ,  $S1_S$ ,  $S2_S$ ,  $S3_S$  (S – от английского “start” – “начало”);
- Вторая группа, следующая за окончанием стимула, включала пики  $V_E$ ,  $VI_E$ ,  $S1_E$ ,  $S2_E$ ,  $S3_E$  (E – от английского “end” – “конец”);



**Рис. 2.** Глубинные ВП, зарегистрированные в ответ на простые тоны различных частот. I – глубинные ВП. II – увеличенные фрагменты глубинных ВП с пиками  $V_S$  и  $VI_S$ . (а) – 600 Гц, (б) – 800 Гц, (в) – 1000 Гц, (г) – 2000 Гц, (д) – 4000 Гц. Ответы ВП (черная кривая) приведены в сопоставлении с ответами псевдоВП (серая кривая). Представлены индивидуальные данные пациента 1.

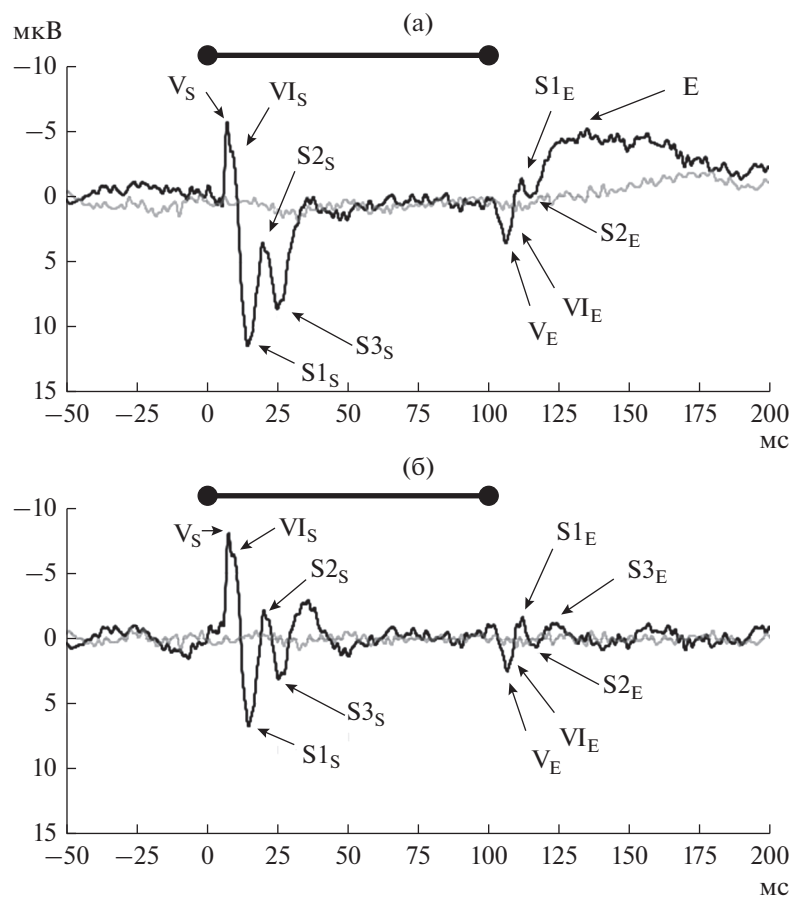
**Fig. 2.** Evoked potentials (EPs) recorded in response to pure tones of different frequencies. I – brainstem EPs. II – enlarged fragments of brainstem EPs with peaks  $V_S$  and  $VI_S$ . (a) – 600 Hz, (б) – 800 Hz, (в) – 1000 Hz, (г) – 2000 Hz, (д) – 4000 Hz. EP responses (black curve) are compared with pseudo-EP responses (grey curve). Patient data 1.

• Третья группа включала высокоамплитудный негативный пик Е с широким основанием, появлявшийся в ответах на все тоны вслед за окончанием стимула.

В первой группе в ответ на стимулы частотой 600, 800 и 1000 Гц выделялись только пики  $V_S$ ,  $VI_S$  и  $S1_S$  (рис. 2 (а–в)). В ответ на стимулы частотой 2000 и 4000 Гц выделялись пи-

ки  $V_S$ ,  $VI_S$ ,  $S1_S$ ,  $S2_S$ ,  $S3_S$  (рис. 2 (г–д)). Амплитуда пика  $S1_S$  уменьшалась с увеличением частоты тона, а амплитуда пика  $S3_S$  увеличивалась с увеличением частоты тона (рис. 2 (а–д)).

В ответ на стимулы частотой 2000 Гц у пяти из шести пациентов на восходящем фронте пика Е была видна группа высокочастотных колебаний (рис. 3 (а)). При применении по-



**Рис. 3.** Глубинные ВП, зарегистрированные в ответ на простой тон частотой 2000 Гц. Применялись фильтры: (а) – 2–500 Гц, (б) – 25–500 Гц. Ответы ВП (черная кривая) приведены в сопоставлении с ответами псевдоВП (серая кривая). Отрезок над графиками отмечает время подачи звукового стимула. Представлены индивидуальные данные пациента 3.

**Fig. 3.** Evoked potentials (EPs) recorded in response to pure tones with a frequency of 2000 Hz. Filters applied: (a) – 2–500 Hz, (б) – 25–500 Hz. EP responses (black curve) are compared with pseudo-EP responses (grey curve). The black bar above the graphs marks the time of the sound stimulus. Patient data 3.

лосного фильтра 25–500 Гц к тем же ответам выделилась группа пиков, появлявшаяся вслед за окончанием стимула – вторая группа пиков (рис. 3 (б)). Эта группа выделялась из окружающей его фоновой активности, однако имела меньшую амплитуду по сравнению с первой группой пиков (медиана отношений амплитуд одноименных пиков между двумя комплексами равна 0.26), а также по сравнению с пиком Е (медиана отношений амплитуды пика Е к амплитудам пиков второй группы равна 3). Кроме того, полярность пиков второй группы была противоположной полярности пиков первой группы.

Медианная латентность пика  $S3_E$  составляла 23.0 мс (Q1–Q3 22.6–23.3 мс). МПИ не отличались между  $V_S$ – $S1_S$ ,  $S1_S$ – $S2_S$ ,  $S2_S$ – $S3_S$ ,  $V_E$ – $S1_E$ ,  $S1_E$ – $S2_E$  и  $S2_E$ – $S3_E$  ( $p > 0.1$  по методу

Краскела–Уоллиса) (табл. 2). Медианная латентность пика Е составляла 28.9 мс (Q1–Q3 26.2–33.6 мс). Она не отличалась ( $p > 0.1$  по методу Краскела–Уоллиса) между ВП в ответ на стимулы разной частоты (рис. 2).

При вычислении разницы потенциалов между двумя регистрирующими электродами-контактами у всех пациентов выделялись те же пики, которые были на исходных ВП, но с обратной полярностью (рис. 4 (а–е)). Пик Е у четырех пациентов имел обратную полярность относительно исходных ВП (рис. 4 (а, б, г, д)), а у двух – прямую (рис 4 (в, е)).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В основе настоящего исследования лежит анализ биопотенциалов среднего мозга, заре-

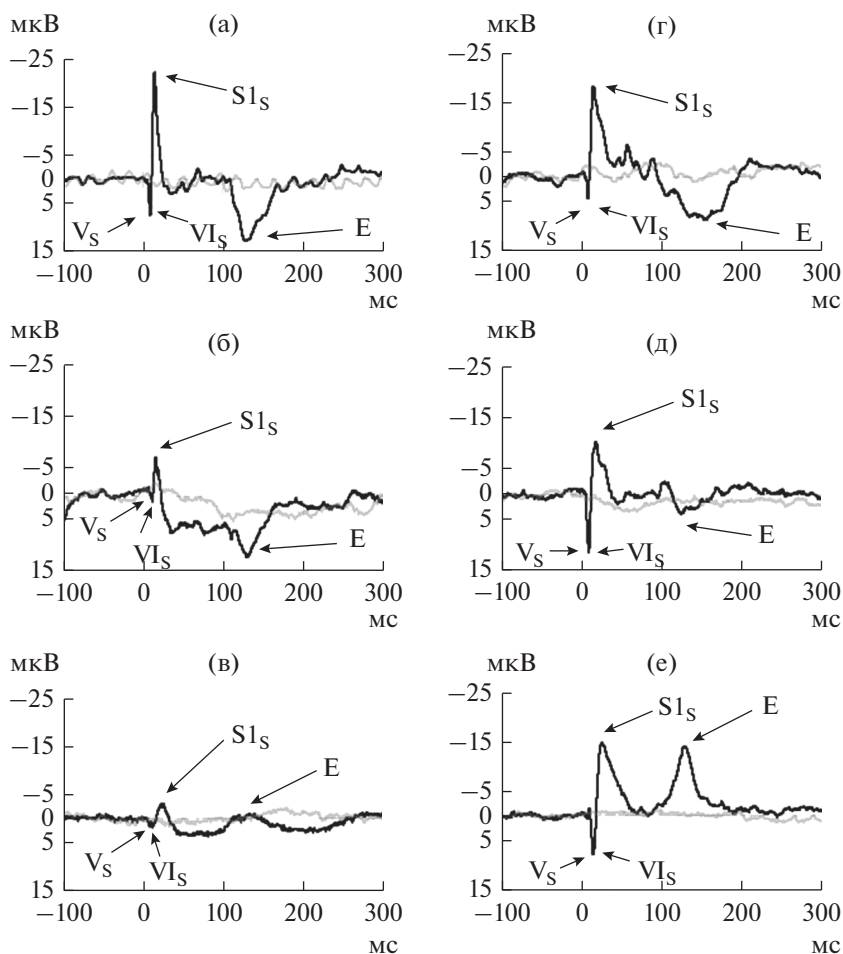
**Таблица 2.** Разница во времени между коротколатентными пиками  
**Table 2.** Time difference between short-latency peaks

Разница между пиками	$V_S-S1_S$	$S1_S-S2_S$	$S2_S-S3_S$	$V_E-S1_E$	$S1_E-S2_E$	$S2_E-S3_E$
Нижний квартиль, мс	4.9	5.5	6.5	5.6	4.4	5.8
Медиана, мс	5.6	5.8	6.9	5.6	4.9	6.9
Верхний квартиль, мс	7.1	6.4	7.2	5.8	5.2	7.2

гистрированных в ответ на простые тоны различной частоты. Запись потенциалов осуществлялась у пациентов, находившихся в анестезии во время проведения хирургического вмешательства, в рамках ИОМ, который проводился с целью минимизации нев-

рологического дефицита в послеоперационном периоде.

На полученных ВП выделялись три группы пиков: одна – следующая за началом, вторая – за окончанием звукового стимула и третья – негативный пик E, следующий за окон-



**Рис. 4.** Разница между ВП, записанными с рострального регистрирующего контакта глубинного электрода и с каудального регистрирующего контакта глубинного электрода, в ответ на простой тон частотой 600 Гц. У пациентов: (а) – 1, (б) – 2, (в) – 3, (г) – 4, (д) – 5, (е) – 6. Ответы ВП (черная кривая) приведены в сопоставлении с ответами псевдоВП (серая кривая).

**Fig. 4.** The difference between evoked potentials (EPs) recorded from rostral and caudal recording contacts of the depth electrode in response to pure tone with a frequency of 600 Hz. Patient data: (a) – 1, (б) – 2, (в) – 3, (г) – 4, (д) – 5, (е) – 6. EP responses (black curve) are compared with pseudo-EP responses (grey curve).

чанием стимула (рис. 3). В состав первой группы пиков в ответ на стимулы частотой 600, 800 и 1000 Гц, регистрировались пики  $V_S$ ,  $VI_S$ ,  $S1_S$ ; в ответ на стимулы частотой 2000 и 4000 Гц регистрировались пики  $V_S$ ,  $VI_S$ ,  $S1_S$ ,  $S2_S$ ,  $S3_S$ . При этом амплитуда пика  $S1_S$  уменьшалась с увеличением частоты тона, а амплитуда пика  $S3_S$  увеличивалась с увеличением частоты тона.

Пики  $V_S$ ,  $VI_S$ ,  $S1_S$ ,  $S2_S$ ,  $S3_S$  были впервые описаны в нашей предыдущей работе (Канцерова и др., 2022). Нами было показано, что пики  $V_S$  и  $VI_S$  комплекса, следующего за началом стимула, эквивалентны пикам  $V$  и  $VI$  акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП), регистрируемых в ответ на щелчок. Кроме того, нами было установлено, что пики  $S1_S$ ,  $S2_S$  и  $S3_S$  и пики  $V_S$  и  $VI_S$  с наибольшей вероятностью отражают проведение нервного импульса по слуховому пути.

Схожая форма пиков, возникающих в ответ на начало и конец стимула, а также отсутствие статистически достоверных различий в МПИ в обеих группах пиков говорят о схожести нейрофизиологических процессов, лежащих в основе генерации этих двух групп пиков (табл. 2). Противоположная полярность и меньшая амплитуда второй группы пиков по сравнению с первой, является основанием предположить, что они аналогичны стволовым off-потенциалам, регистрируемым со скальповых электродов (Brinkmann, Scherg, 1979). Пики  $V_E$ ,  $VI_E$ ,  $S1_E$ ,  $S2_E$ ,  $S3_E$  были четко видны только в ответ на тон 2000 Гц, так как при этой частоте тона амплитуда пиков  $S1_S$  и  $S1_E$  была больше амплитуды пиков  $S3_S$  и  $S3_E$  соответственно. Наличие пика  $S3_E$  в ответ на тон 2000 Гц, а также вышеописанное соотношение амплитуд сформировало специфический паттерн, который позволил выделить низкоамплитудные пики  $V_E$ ,  $VI_E$ ,  $S1_E$ ,  $S2_E$ ,  $S3_E$  из шума при визуальном анализе ВП (рис. 3).

Обратная полярность пиков (рис. 4), полученных при вычислении разницы сигнала между двумя контакт-электродами (рис. 1) по сравнению с исходными ВП говорит о расположении источника генерации в непосредственной близости от  $D2$ , либо ниже него. Таким образом, источник находится на уровне нижних холмиков или каудальнее (рис. 1). Эти факты согласуются с данными исследований по определению источников генерации акустических стволовых on-потенциалов (Shaw, 1995).

Акустические стволовые on-потенциалы отражают проведение слуховой информации по волокнам ствола мозга в вышележащие структуры. Акустические стволовые off-потенциалы отражают последовательное снижение интенсивности разряда нейронов проводящих слуховых путей и, следовательно, также связаны с проведением нервного импульса по слуховым структурам ствола мозга (Brinkmann, Scherg, 1979). Ни те, ни другие потенциалы не дают информации о том, как структуры ствола мозга обрабатывают звуковой стимул.

Пик  $E$  также появляется после окончания звукового стимула, однако его амплитуда в три раза больше амплитуды любого из пиков, которые входят во вторую группу. Латентность последнего из пиков второй группы ( $S3_E$ ) была меньше, чем латентность пика  $E$ , что подтверждается нахождением второй группы пиков на восходящем фронте пика  $E$  (рис. 3). Эти результаты говорят о том, что пик  $E$  является самостоятельным электрофизиологическим феноменом, а не огибающей пиков акустических стволовых off-потенциалов.

В нашей предыдущей работе было показано, что латентности пика  $E$ , отличаются между ответами на тоны различной длительности и сходны в ответах на тоны одинаковой длительности и разной частоты, а также была выдвинута гипотеза о связи генерации пика  $E$  с окончанием звукового стимула (Канцерова и др., 2022). Отсутствие статистически достоверных отличий между всеми характеристиками пика  $E$  в ответ на стимулы разных частот, но одинаковых длительностей подтверждает полученные в предыдущей работе данные и выдвинутую гипотезу (рис. 2).

Наличие пика  $E$  как прямой, так и обратной полярности (рис. 4), полученных при вычислении разницы между  $D1$  и  $D2$  по сравнению с исходными ВП, говорит о том, что источник его генерации расположен либо на уровне  $D1$ , либо на уровне  $D2$ , либо между ними. Из всех структур среднего мозга с такой локализацией на роль источника генерации пика  $E$  больше всего подходят нижние холмики, так как есть данные о наличии у этой слуховой структуры аналитической активности (Duque et al., 2016).

Опираясь на предполагаемую область генерации пика  $E$  и на отличия пика  $E$  от акустических стволовых потенциалов по морфо-



логии и времени появления, можно выдвинуть гипотезу о том, что пик E отражает аналитическую активность структур среднего мозга человека, связанную с обработкой звукового стимула.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Подобную регистрацию активности структур среднего мозга нельзя провести у здоровых добровольцев, поэтому в работе нет сравнения группы пациентов с контрольной группой. Число зарегистрированных пациентов и количество предъявляемых стимулов диктуется клиническими ограничениями. Малый объем выборки не позволяет однозначно оценить статистическую достоверность полученных эффектов. При увеличении объема выборки полученные значения могут изменяться в ту или иную сторону. Определить точное положение регистрирующих контактов глубинного электрода по отношению к структурам среднего мозга не представляется возможным по причине индивидуальных анатомических различий в строении ствола мозга пациентов, а также в связи со спецификой хирургического доступа. Заземляющий электрод располагался в нетипичной позиции, которая являлась компромиссной для одновременной регистрации скальповой и глубинной электрической активности. Предъявляемые простые тоны имели восходящий и нисходящий фронты, вследствие чего не было возможности оценить, через сколько мс после начала подачи стимула пациент действительно начинал слышать тон.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлены результаты анализа ВП, записанных в ответ на простые тоны с глубинных электродов-контактов, которые были расположены в среднем мозге. На ВП после окончания звучания стимула были выявлены пики  $V_E$ ,  $VI_E$ ,  $S1_E$ ,  $S2_E$ ,  $S3_E$ , которые с связаны с проведением нервного импульса по слуховому пути, и пик E, который с наибольшей вероятностью отражает анализ звуковой информации структурами среднего мозга.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2021–2023 годы. Исследование

выполнено в рамках Программы фундаментальных исследований НИУ ВШЭ в 2022 году.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ).* Всемирный доклад по проблемам слуха: резюме [World report on hearing: executive summary]. 2021.
- Канцерова А.О., Окнина Л.Б., Пицхелаури Д.И., Подленич В.В., Машеров Е.Л., Вологодина Я.О.* Вызванные потенциалы среднего мозга, ассоциированные с началом и окончанием звучания простого тона. Физиология человека. 2022. 48(3): 5–13.
- Akimov A.G., Egorova M.A., Ehret G.* Spectral summation and facilitation in on- and off-responses for optimized representation of communication calls in mouse inferior colliculus. *European Journal of Neuroscience* 2017. 45: 440–459.
- Alluri R.K., Rose G.J., Hanson J.L., Leary C.J., Vasquez-Opazo G.A., Graham J.A., Wilkerson J., Knudsen E.I.* Phasic, suprathreshold excitation and sustained inhibition underlie neuronal selectivity for short-duration sounds. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016. 113: E1927–E1935.
- Anderson L.A., Linden J.F.* Mind the Gap: Two Dissociable Mechanisms of Temporal Processing in the Auditory System. *J Neurosci.* 2016. 36(6): 1977–1995.
- Baba H., Tsukano H., Hishida R., Takahashi K., Horii A., Takahashi S., Shibuki K.* Auditory cortical field coding long-lasting tonal offsets in mice. *Scientific Reports* 2016. 6: 1–11.
- Behr R., Colletti V., Matthies C., Morita A., Nakatomi H., Dominique L., Darrouzet V., Brill S., Shehata-Dieler W., Lorens A., Skarzynski H.* New outcomes with auditory brainstem implants in NF2 patients. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 2014. 35: 1844–1851.
- Brinkmann R.D., Scherg M.* Human auditory on- and off-potentials of the brainstem: Influence of Stimulus Envelope Characteristics. *Scandinavian Audiology* 1979. 8: 27–32.
- Casseday J., Ehrlich D., Covey E.* Neural tuning for sound duration: role of inhibitory mechanisms in the inferior colliculus. *Science.* 1994. 264(5160): 847–850.
- Dhanasingh A., Hochmair I.* ABI-auditory brainstem implant. *Acta Otolaryngol.* 2021. 141(sup1): 63–81.
- Duque D., Wang X., Nieto-Diego J., Krumbholz K., Malmierca M.S.* Neurons in the inferior colliculus of the rat show stimulus-specific adaptation for frequency, but not for intensity. *Scientific Reports* 2016. 6: 24114.

- Kopp-Scheinflug C., Sinclair J.L., Linden J.F.* When Sound Stops: Offset Responses in the Auditory System. *Trends in Neurosciences* 2018. 41: 712–728.
- Liu J., Whiteway M.R., Sheikhattar A., Butts D.A., Babadi B., Kanold P.O.* Parallel Processing of Sound Dynamics across Mouse Auditory Cortex via Spatially Patterned Thalamic Inputs and Distinct Areal Intracortical Circuits. *Cell Reports* 2019. 27: 872–885.e7.
- Michels T.C., Duffy M.T., Rogers D.J.* Hearing Loss in Adults: Differential Diagnosis and Treatment. *American family physician* 2019. 100: 98–108.
- Naples J.G., Ruckenstein M.J.* Cochlear Implant. *Otolaryngologic clinics of North America* 2020. 53: 87–102.
- Parsons C.E., Young K.S., Joensson M., Brattico E., Hyam J.A., Stein A., Green A.L., Aziz T., Kringelbach M.* Ready for action: A role for the human midbrain in responding to infant vocalizations. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2014. 9: 977–984.
- Potter H.* Patterns of acoustically evoked discharges of neurons in the mesencephalon of the bullfrog. *J. Neurophysiol.* 1965. 28(6): 1155–1184.
- Sahinovic M.M., Struys M.M.R.F., Absalom A.R.* Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clinical pharmacokinetics* 2018. 57: 1539–1558.
- Sala F., Lanteri P., Bricolo A.* Motor evoked potential monitoring for spinal cord and brain stem surgery. *Advances and technical standards in neurosurgery* 2004. 29: 133–169.
- Shaw N.A.* The temporal relationship between the brainstem and primary cortical auditory evoked potentials. *Progress in Neurobiology* 1995. 47: 95–103.
- Sołyga M., Barkat T.R.* Distinct processing of tone offset in two primary auditory cortices. *Scientific Reports.* 2019. 9: 1–12.
- Swann N.C., De Hemptinne C., Miocinovic S., Qasim S., Ostrem J.L., Galifianakis N.B., Luciano M.S., Wang S., Ziman N., Taylor R., Starr P.* Chronic multisite brain recordings from a totally implantable bidirectional neural interface: experience in 5 patients with Parkinson’s disease. *Journal of neurosurgery* 2018. 128: 605–616.
- Valentinuzzi M.E.* Hearing Aid History: From Ear Trumpets to Digital Technology. *IEEE pulse* 2020. 11: 33–36.

## ELECTROPHYSIOLOGICAL RESPONSE OF HUMAN MIDBRAIN TO THE END OF SOUND

**A. O. Kantserova<sup>a, #</sup>, L. B. Oknina<sup>a</sup>, D. I. Pitskhelauri<sup>b</sup>, V. V. Podlepich<sup>b</sup>, E. L. Masherov<sup>b</sup>,  
Y. O. Vologdina<sup>a, b</sup>, I. A. Sieber<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Science, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

<sup>c</sup>*National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia*

<sup>#</sup>*e-mail: anna.kantserova@gmail.com*

Temporal characteristics of sounds play a significant role in perception of natural sounds. Registration of neural activity in animals have shown that brainstem is involved in processing of the end of sound. This study is based on the analysis of human midbrain response to the end of sound stimuli. Registration of electrical activity was carried out using a deep electrode located in the cerebral aqueduct of the brain. The study was conducted within the framework of intraoperative monitoring in order to minimize neurological deficit in the postoperative period. The results of the analysis of evoked potentials recorded in response to simple tones in 6 patients are presented. Peaks V<sub>S</sub>, VI<sub>S</sub>, S1<sub>S</sub>, S2<sub>S</sub>, S3<sub>S</sub> appeared after the start of sound stimulus and peaks V<sub>E</sub>, VI<sub>E</sub>, S1<sub>E</sub>, S2<sub>E</sub>, S3<sub>E</sub> appeared after the end of sound stimulus. These peaks are associated with the conduction of a nerve impulse along the auditory pathway. Peak E appeared after the end of sound stimulus. Peak E is most likely to reflect auditory information processing by the midbrain structures.

**Keywords:** midbrain, near-field potentials, evoked potentials, auditory perception, end of sound stimulus

УДК 612.821;616.89

## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОКОЛОВ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНЕНИЯ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ С КОМОРБИДНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ

© 2022 г. Д. С. Петелин<sup>1</sup> \*, В. Е. Безруков<sup>1</sup>, Р. М. Шишорин<sup>1</sup>, Б. А. Волель<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

\*e-mail: petelinhome1@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.03.2022 г.

После доработки 09.05.2022 г.

Принята к публикации 27.06.2022 г.

Коморбидность резистентной депрессии и хронической боли активно обсуждается в научной литературе. В данной статье рассматривается сравнение эффективности двух протоколов ТМС в дополнение к медикаментозной терапии резистентной депрессии с коморбидной хронической болью. Было показано, что стимуляция левой и правой дорсолатеральной префронтальной коры оказывает различное воздействие на болевую и депрессивную симптоматику. Высокочастотная стимуляция левой дорсолатеральной префронтальной коры оказывает постепенно развивающийся антидепрессивный и противоболевой эффект, в то время как низкочастотная стимуляция правой дорсолатеральной префронтальной коры оказывает быстрое противоболевое действие, которое уменьшается после завершения курса. Полученные результаты позволяют уточнить нейрофизиологические основы восприятия боли и формирования настроения при психических расстройствах.

*Ключевые слова:* ТМС, неинвазивная стимуляция, хроническая боль, депрессивные расстройства, резистентная депрессия

DOI: 10.31857/S0044467722050112

### ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные расстройства и хроническая боль относятся к числу расстройств, наиболее распространенных и негативно влияющих на качество жизни и уровень функционирования. По современным данным, 12-месячная распространенность депрессии во всем мире составляет около 6%, по данным ВОЗ на 2008 год депрессия находится на третьем месте по тяжести бремени болезни, а к 2030 году выйдет на первое место, что делает данное расстройство важнейшей формой нейропсихиатрической патологии. В свою очередь, усредненная распространенность хронической боли за 12-месячный промежуток составляет около 20%, причем у 8% населения земного шара боль определяется как активно влияющая на качество жизни (high-impact pain), то есть существенно затрудняющая функционирование (Dalhamer et al., 2018).

При этом между депрессивными расстройствами и хронической болью отмечается достаточно заметная коморбидность. Так, наличие хронической боли повышает риск развития депрессии – ОШ (отношение шансов) – 1.86 (95% доверительный интервал – ДИ – 1.37–2.54), а различная болевая симптоматика отмечается у до 50% пациентов с депрессией (Roughan et al., 2021). При этом наличие коморбидности боли и депрессии является не только их сосуществованием – такие пациенты имеют большую тяжесть аффективной и болевой симптоматики, хуже функционируют и чаще становятся инвалидами, более склонны к злоупотреблению алкоголем и психоактивными веществами (в первую очередь, анальгетиками), имеют большее число психосоциальных проблем, чаще совершают суициды и являются более резистентными к проводимой терапии (Li et al., 2015).

В результате, несмотря на наличие ряда препаратов, обладающих высокой эффективностью в отношении как депрессии, так и боли (в первую очередь, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, а также трициклические антидепрессанты), среди пациентов с коморбидными депрессиями и болями отмечается накопление случаев высокой резистентности, слабо отвечающих на лекарственную терапию (Shah et al., 2021).

В настоящее время разработка стратегий преодоления резистентности при депрессивных расстройствах (в том числе при наличии болей) является одной из приоритетных биомедицинских задач. Помимо разработки инновационных лекарственных препаратов, исследование идет также в области неинвазивной стимуляции головного мозга, в первую очередь при помощи транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) (Somani et al., 2019).

Эффективность метода транскраниальной магнитной стимуляции была показана как в отношении депрессии, так и в отношении целого ряда хронических болевых синдромов, в числе которых нейропатическая боль, фибромиалгия, мигрень и некоторые другие болевые состояния. В результате ТМС получила одобрение ряда авторитетных регулирующих органов: применение ТМС при депрессии было одобрено агентством по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA), а применение ТМС при нейропатической боли было одобрено Европейским медицинским агентством (см. детальный обзор в (Рагимова и др., 2019)).

Дополнительно ситуация усложняется в связи с тем, что при лечении боли и депрессии ТМС чаще всего имеет различные точки приложения – так, основной мишенью коррекции аффективных симптомов является дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПК), а противоболевой эффект ТМС развивается преимущественно при стимуляции первичной моторной коры (M1), функции которой не связаны с регуляцией эмоционального фона. В связи с этим курация пациентов с хронической болью и депрессией может потребовать параллельного применения двух протоколов, что требует больше времени и стоит существенно дороже (Hamid et al., 2019).

Однако накапливаются данные о том, что существует ряд структур головного мозга, который может быть мишенью как антидепресс-

сивной, так и анальгетической терапии. В первую очередь речь идет о низкочастотной стимуляции правой ДЛПК, которая оказалась эффективна как в отношении боли, так и в отношении психоэмоциональных симптомов при фибромиалгии (Tanwar et al., 2020).

Данная область головного мозга представляется перспективной в отношении лечения как психоэмоциональных, так и болевых симптомов в связи с многообразием ее нейрофизиологических функций. Согласно современным представлениям, ДЛПК выступает в качестве “узла”, который может собирать информацию, касающуюся как некоторых ключевых эмоций, так и эмоционального восприятия боли (Seminowicz et al., 2017).

Однако число исследований, в которых бы прицельно оценивалась эффективность магнитной стимуляции ДЛПК при сочетании депрессии и хронической боли, в настоящее время ограничено. При анализе недавних публикаций удалось идентифицировать лишь одну качественную работу, в которой была показана эффективность высокочастотной стимуляции левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПК) при депрессии с коморбидной болью, причем большая выраженность боли описывалась в качестве фактора меньшей эффективности ТМС (Corlier et al., 2021).

В связи с этим возникает вопрос о том, какой метод стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры обеспечивает более полное воздействие на депрессивную и болевую симптоматику у пациентов с коморбидной патологией. Настоящее исследование направлено на попытку решения этого вопроса.

Помимо решения прикладных задач по оптимизации терапии пациентов с хронической болью и депрессией настоящее исследование позволяет существенно дополнить представления о механизмах реализации болевых ощущений в центральной нервной системе.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сравнение эффективности двух протоколов транскраниальной магнитной стимуляции (низкочастотная стимуляция правой ДЛПК и высокочастотная – левой ДЛПК) при резистентных депрессиях, коморбидных хронической боли.

Сравнение немедленных и отсроченных эффектов двух протоколов транскраниальной магнитной стимуляции на выраженность депрессивной у болевой симптоматики у пациентов с резистентной депрессией, коморбидной хронической боли.

### Задачи

- Установить сравнительное влияние двух протоколов транскраниальной магнитной стимуляции на выраженность болевой и депрессивной симптоматики;
- Оценить устойчивость эффекта проведенной ТМС-терапии спустя месяц;
- Сравнить доли ремиттеров по боли и депрессивной симптоматике соответственно для обоих протоколов проведения ТМС.

### МЕТОДИКА

Настоящее исследование проводилось в период с 2020 по 2021 год на базе психотерапевтического отделения УКБ № 3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет) в сотрудничестве с Институтом когнитивных нейронаук НИУ ВШЭ.

В исследование включались пациенты из числа проходивших лечение на базе отделения. Отбирались пациенты, страдающие одновременно резистентной депрессией (согласно общепринятому консенсусу определяется как депрессия, при которой не было отмечено терапевтического ответа на как минимум два адекватных по длительности и дозировке курса антидепрессивной терапии (Voineskos et al., 2020)), а также хроническим болевым расстройством, определяемым как стойкое наличие боли в течение по меньшей мере шести месяцев (Mills et al., 2019).

Дизайн исследования предполагал наличие “заслепления” – курс ТМС проводил врач, не задействованный напрямую в лечении и оценке состояния пациента. Динамику выраженности депрессивной и болевой симптоматики оценивал лечащий врач, неосведомленный о типе протокола, применяемого у данного пациента.

Распределение пациентов по группам осуществлялось путем простой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел. Процессом рандомизации занимался врач, не задействованный ни в ведении пациента, ни в проведении курса ТМС.

Критериями невключения в настоящее исследование были:

1. Наличие в структуре депрессии активных суицидальных мыслей, психотических симптомов, выраженной когнитивной дисфункции;
2. Депрессии в рамках биполярного аффективного расстройства либо расстройств шизофренического спектра;
3. Наличие в тканях головы металлических имплантатов;
4. Установленный диагноз эпилепсии либо наличие признаков эпилепсии на ЭЭГ;
5. Декомпенсированная соматическая или неврологическая патология, препятствующая регулярному посещению сеансов ТМС;
6. Однозначно установленная причина наличия хронической болевой симптоматики – мигрень, фибромиалгия, остеоартроз, боль, связанная со злокачественным новообразованием, и т.д.;
7. Сопутствующий прием препаратов, заметно снижающих порог судорожной готовности (трициклические антидепрессанты, клозапин и т.д.);
8. Предшествующее прохождение курса ТМС и/или ЭСТ (электросудорожной терапии).

Критериями исключения в настоящем исследовании были:

1. Отзыв информированного согласия;
2. Признаки значимого ухудшения психического состояния в процессе проведения курса ТМС, определяемые либо лечащим врачом, либо самим пациентом.

Для объективизированной оценки выраженности депрессии и хронической боли использовались валидизированные и международно признанные психометрические методики: шкала Монтгомери-Асберг (MADRS)<sup>1</sup> (Zimmerman et al., 2004) для оценки депрессии и визуальная аналоговая шкала (VAS) для оценки выраженности боли (Delgado et al., 2018).

<sup>1</sup> Шкала Монтгомери-Асберг была предпочтена другой широкой используемой шкале депрессии Гамильтона в связи с большим акцентом первой шкалы на основных симптомах депрессии и отсутствием вопросов на соматизированную симптоматику, к которой также относится и боль. Благодаря этому удается избежать систематической ошибки смешения аффективной и болевой симптоматики.

Дизайн исследования предполагал трехкратную оценку выраженности депрессии и боли – перед началом курса ТМС-терапии, непосредственно после окончания (сразу после 10-го сеанса) и катamnестически спустя месяц. Оценивалось два параметра: динамика баллов MADRS и VAS в процессе лечения и катamnестически, а также категориально оценивалось число респондеров спустя 1 месяц после проведенной процедуры. Дефиниция терапевтического ответа (респонс) в соответствии с общепринятыми стандартами как в отношении депрессии, так и в отношении боли определялась как уменьшение баллов по шкале на 50% и более (de Zwart et al., 2019; Delgado et al., 2018).

Курс транскраниальной магнитной стимуляции производился при помощи аппарата Magstim Rapid<sup>2</sup> с 70-мм катушкой (Magstim, Whitland, Южный Уэльс, Великобритания) в специально оборудованном помещении в клинике нервных болезней. Перед проведением первого сеанса осуществлялась оценка моторного порога (МП) стандартным способом. Дорсолатеральная префронтальная кора определялась в соответствии с “правилом 5 см” на 5 см фронтальнее от точки, где был выявлен максимальный моторный ответ (Рагимова и др., 2019). Протокол правосторонней низкочастотной стимуляции был аналогичным таковому в недавно опубликованном РКИ (рандомизированном контролируемом исследовании), оценивающим эффективность ТМС при фибромиалгии: частота 1 Гц, 1200 импульсов, разделенных на 8 пакетов, мощность 90% от моторного порога (Tanwar et al., 2020). Протокол левосторонней высокочастотной стимуляции был аналогичен одобренному FDA для терапии большой депрессии: 10 Гц, 3000 импульсов за сессию, разделенные на пакеты длительностью 4 секунды с 26-секундным интервалом между ними, мощность – 100–120%<sup>2</sup> от моторного порога (McClintock et al., 2019).

Общая длительность курса для каждого пациента составила 10 сеансов в связи с двумя соображениями. Во-первых, речь шла о пациентах, получающих на фоне курса ТМС

психофармакотерапию, поэтому длительность курса была сокращена по сравнению с общепринято используемыми 20 сеансами при монотерапии депрессии при помощи ТМС. Во-вторых, протокол из 10 сеансов относится к наиболее часто используемым в РКИ, оценивающих эффективность ТМС при хронической боли (Lefaucheur et al., 2020).

Все участники исследования перед включением подписали добровольное информированное согласие на проведение курса ТМС и были проинформированы о возможности отозвать согласие в любой момент.

Выборку настоящего исследования составили 25 пациентов, которые были рандомизированы в две группы по 12 и 13 пациентов (группы низкочастотной правосторонней и высокочастотной левосторонней соответственно). Полностью курс ТМС прошли 24 пациента, один пациент из группы высокочастотной левосторонней стимуляции отказался от прохождения курса после двух сеансов, сообщая о труднопереносимой болезненности в области стимуляции и психологическом дискомфорте. Еще два пациента (по одному из каждой группы) были потеряны на катamnестическом этапе и исключены из итогового анализа. Таким образом, для итогового анализа была доступна когорта из 22 пациентов, по 11 пациентов в каждой из групп соответственно.

Статистическая обработка результатов исследования производилась в программе SPSS Statistics v22. Оценка нормальности распределения осуществлялась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Статистический материал представлен средними значениями, стандартным отклонением ( $M \pm \delta$ ). Достоверность клинической динамики в процессе терапии оценивалась при помощи Т-теста для связанных выборок. Отличия между результатами двух протоколов оценивались при помощи Т-теста для несвязанных выборок. Уровень достоверности в исследовании составлял  $p < 0.05$ .

Социодемографические и клинические параметры обсуждаемых пациентов представлены в таблице 1.

При анализе социодемографических факторов обращает на себя внимание накопление пациентов старшей возрастной группы – после 40 лет, а также лиц с достаточно высоким уровнем образования (у 6 и 7 пациентов из обсуждаемых групп образование было

<sup>2</sup> Классический одобренный FDA протокол предполагает использование 120% мощности, однако в рамках настоящего исследования не все пациенты переносили такую интенсивность, и для повышения переносимости допустимым было уменьшение мощности до 100%.

**Таблица 1.** Социодемографические и клинические параметры групп  
**Table 1.** Sociodemographic and clinical parameters of groups

	Высокочастотная стимуляция левой ДЛПК	Низкочастотная стимуляция правой ДЛПК	<i>p</i>
Пол (% лиц мужского пола)	6 (54.5%)	4 (36.4%)	0.387
Возраст	48.09 ± 15.9	46.27 ± 15.1	0.767
Образование:			0.635
Среднее	2 (18%)	3 (27%)	
Среднее специальное	3 (27%)	1 (9%)	
Высшее	6 (55%)	7 (64%)	
Семейный статус:			0.572
Женат/замужем	5 (45.5%)	6 (55%)	
Не состоит в браке	2 (18%)	1 (9%)	
Развод/овдовел(а)	4 (36%)	4 (36%)	
Рабочий статус:			0.241
Работает	3 (27%)	4 (36%)	
Инвалид	2 (18%)	2 (18%)	
На пенсии	1 (9%)	2 (18%)	
Не работает без оформления инвалидности	5 (45.5%)	3 (27%)	
Диагноз:			0.183
Депрессивный эпизод	3 (27%)	2 (18%)	
Рекуррентное депрессивное расстройство	4 (36%)	3 (27%)	
Дистимия	4 (36%)	6 (55%)	
Длительность существования симптоматики	2.7 ± 0.84 года	2.5 ± 1.1 года	0.218
Тяжесть депрессии по MADRS	28.64 ± 8.7	28.55 ± 9.2	0.949
Тяжесть боли по VAS	7.27 ± 1.18	6.64 ± 1.1	0.217

высшим), вместе с тем среди этой в целом работоспособной группы населения отмечается крайне невысокий уровень трудовой адаптации, лишь 3 и 4 пациента соответственно работают на момент включения в исследование, накапливаются при этом лица, не работающие без оформления инвалидности, а также инвалиды.

В настоящее исследование включались пациенты с достаточно выраженной депрессивной симптоматикой по шкале MADRS – около 28 баллов, что соответствует категории депрессии средней степени тяжести (Herman et al., 1998). Выраженность болевой симптоматики была даже более высокой – около 6–7 баллов, что соответствует достаточно интенсивной боли.

Нозологически пациенты в настоящем исследовании распределялись на депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство, а также дистимию, при этом отмечалось статистически недостоверное накопление в обеих группах дистимий. Вне зависи-

мости от нозологического распределения, депрессии в обсуждаемой выборке можно квалифицировать как затяжные или хронические, на что указывает средняя длительность существования симптоматики, превышающая два года – общепринятый временной порог для квалификации хронической депрессии (Kohler et al., 2019).

Все включенные в настоящее исследование пациенты прошли как минимум два адекватных по длительности курса психофармакотерапии, не давших терапевтического ответа ни по депрессии, ни по хронической боли. Спектр получаемых препаратов до включения в исследование был представлен большинством ингибиторов обратного захвата серотонина либо обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклическими антидепрессантами (кломипрамин, имипрамин, амитриптилин), миртазапин. Также указывалось на наличие в анамнезе аугментирующих стратегий, таких как добавление нормотимиков (карбамазепин, вальпроаты, габапентин),

атипичных антипсихотиков (сульпирид, тиаприд, перфеназин) и миорелаксантов (тизанидин, баклосан).

На момент включения в исследование пациенты продолжали получать психофармакотерапию, направленную на преодоление резистентности, основу терапевтической схемы большинства пациентов составляли ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран) в средневысоких и высоких дозах, в комбинации с аугментирующими препаратами, такими как миртазапин, габапентиноиды (габапентин, прегабалин), атипичные антипсихотики (кветиапин, оланзапин, арипипразол). В связи с выраженным проэпилептогенным действием, пациенты на терапии трициклическими антидепрессантами в настоящее исследование не включались. В исследование включались только те пациенты, у которых терапевтическая схема была стабильной в течение двух и более месяцев, для того, чтобы осуществить достоверное разграничение между эффектом психофармакотерапии и эффектом ТМС.

На момент включения в исследование все пациенты отмечали наличие интенсивных ежедневных болей. По локализации болевого синдрома пациенты подразделялись на головную боль и боль орофациальной локализации (по 5 пациентов, 22.8% соответственно), распространенную скелетно-мышечную боль (7 пациентов, 32%), хроническую дисфункциональную абдоминальную боль (3 пациента, 14%) и хронические торакалгии (2 пациента, 9%). У всех пациентов дебют болевой симптоматики в целом совпадал с началом депрессивной симптоматики. Обязательным условием включения пациентов в исследование было исключение явных соматоневрологических причин для появления боли, осуществляемое на консилиуме с участием невролога и, при необходимости, гастроэнтеролога или ревматолога.

При сравнении групп между собой также отмечается отсутствие каких-либо статистически достоверных отличий, как по социодемографическим, так и по клиническим параметрам, что позволяет напрямую сравнивать группы в ходе ТМС-терапии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ходе настоящего исследования было показано, что оба изучаемые протокола оказы-

вали клинический эффект на выраженность как депрессивной, так и болевой симптоматики. Однако степень и временная динамика этого эффекта в существенной мере отличались между протоколами.

Динамика выраженности болевой симптоматики по шкале VAS представлена на рис. 1.

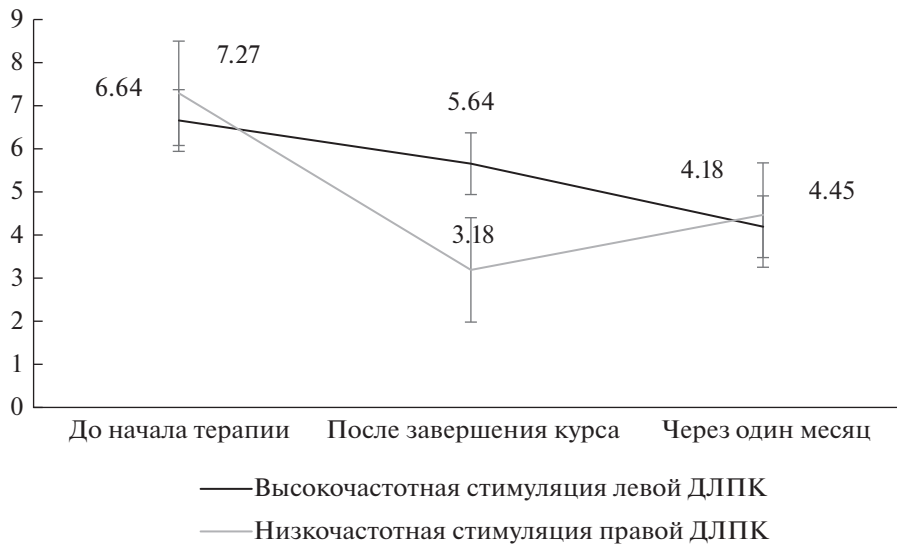
Анализируя представленные результаты, можно отметить заметное и выраженное воздействие на интенсивность боли при использовании протокола с низкочастотной стимуляцией правой ДЛПК – к концу курса усредненная интенсивность боли снизилась фактически вдвое, достоверно отличаясь от первоначальных результатов ( $p < 0.001$ ). В свою очередь, высокочастотная стимуляция левой ДЛПК также оказала некоторое воздействие на выраженность болевой симптоматики, которое было статистически достоверным ( $p = 0.024$ ), однако клинически мало значимым (усредненная редукция боли на один балл по VAS оказывает крайне малое влияние на уровень функционирования и качество жизни пациентов). Закономерным образом на момент окончания курса ТМС низкочастотная стимуляция правой ДЛПК оказывала статистически более достоверное действие на боль, по сравнению с высокочастотной стимуляцией левой ДЛПК ( $p = 0.001$ ).

Однако при катamnестическом обследовании пациентов спустя один месяц результаты оказались совершенно иными. Так, фактически выраженность боли по VAS оказалась статистически неотличимой между различными протоколами ( $p = 0.606$ ). При этом выраженность боли при левосторонней высокочастотной стимуляции продолжала уменьшаться, а при правосторонней низкочастотной отмечалось определенное ослабление противоболевого эффекта (отличия от баллов непосредственно после завершения курса стимуляции статистически достоверно для обоих протоколов –  $p = 0.011$  и  $p = 0.014$  соответственно). При этом выраженность боли оставалась статистически достоверно ниже по сравнению с началом исследования в обеих группах ( $p = 0.004$  для высокочастотной стимуляции левой ДЛПК и  $p = 0.003$  для низкочастотной стимуляции).

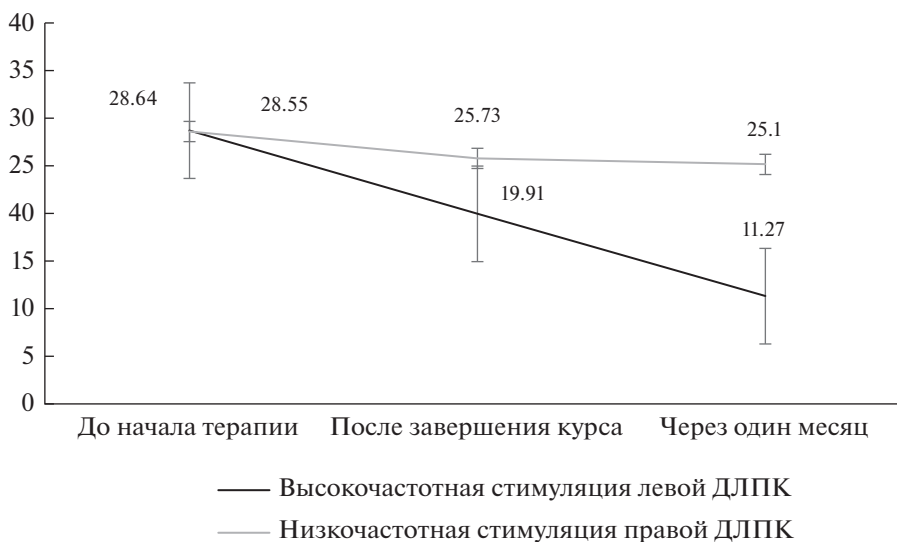
Динамика баллов шкалы депрессии MADRS, представленных на рис. 2, в существенной степени отличалась.

Как можно убедиться в процессе анализа представленного графика, высокочастотная





**Рис. 1.** Динамика болевой симптоматики по шкале VAS.  
**Fig. 1.** Dynamics of pain symptoms according to the VAS scale.



**Рис. 2.** Динамика депрессивной симптоматики по шкале MADRS.  
**Fig. 2.** Dynamics of depressive symptoms according to the MADRS scale.

стимуляция левой ДЛПК оказывала более заметное воздействие на выраженность депрессивной симптоматики к моменту завершения курса (статистически достоверное отличие по сравнению с началом исследования при  $p = 0.004$ ). В свою очередь, к концу курса низкочастотная стимуляция правой ДЛПК оказывала лишь крайне слабое воздействие на выраженность депрессивной симптоматики, не являющееся статистически достоверным ( $p = 0.062$ ). Различие между протоколами к

моменту окончания курса терапии также было на уровне тенденций ( $p = 0.065$ ).

Спустя месяц после окончания терапии антидепрессивный эффект левосторонней высокочастотной стимуляции только усиливался ( $p = 0.003$  по сравнению с моментом окончания курса), в то время как статистически достоверной динамики баллов депрессии при правосторонней стимуляции зарегистрировано не было ( $p = 0.42$ ). Отличия между протоколами были очевидными с существенно более высоким эффектом левосторонней

**Таблица 2.** Встречаемость терапевтического ответа по VAS  
**Table 2.** Therapeutic response rate according to VAS

Доля респондеров по VAS	Завершение терапии	Через один месяц
Высокочастотная стимуляция левой ДЛПК	2 (18%)	4 (36%)
Низкочастотная стимуляция правой ДЛПК	7 (64%)	4 (36%)

**Таблица 3.** Доля респондеров по MADRS после завершения курса и через месяц  
**Table 3.** Percentage of MADRS responders after course completion and one month later

Доля респондеров по MADRS	Завершение терапии	Через один месяц
Высокочастотная стимуляция левой ДЛПК	1 (9%)	9 (82%)
Низкочастотная стимуляция правой ДЛПК	0 (0%)	2 (18%)

стимуляции ( $p = 0.001$ ). Однако оба протокола при оценке эффективности через месяц после завершения терапии продемонстрировали статистически достоверное отличие от начальных значений MADRS ( $p = 0.039$  и  $p = 0.003$  для правосторонней и левосторонней стимуляции соответственно).

Учитывая большее значение для пациента факта ответа на терапию, а не усредненной динамики баллов, был предпринят анализ встречаемости терапевтического ответа по обеим шкалам сравнительно для двух протоколов (см. таблицы 2 и 3).

При анализе данной таблицы можно убедиться в хорошей способности низкочастотной стимуляции правой ДЛПК вызывать терапевтический ответ немедленно после завершения цикла, в противовес высокочастотной, — зарегистрирован более чем в половине случаев. Однако спустя месяц число респондеров сравнялось и стало относительно небольшим — 36% в обоих случаях, что в полной мере согласуется с динамикой средних значений баллов.

Краткосрочная эффективность ТМС в отношении баллов MADRS в нашем исследовании оказалась крайне низкой — лишь у одного пациента из группы высокочастотной стимуляции был зарегистрирован терапевтический ответ. Однако спустя месяц результативность обсуждаемого протокола оказалась достаточно высокой — у более чем 80% пациентов был отмечен терапевтический ответ, что следует признать очень хорошим результатом при лечении резистентных пациентов. Аналогично средним значениям баллов, долгосрочная эффективность низкочастотной правосторонней стимуляции в нашем исследовании оказалась крайне невысокой.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании были показаны различие профили действия двух изучаемых протоколов ТМС на эмоциональную и болевую симптоматику.

Антидепрессивная эффективность высокочастотной левосторонней стимуляции ДЛПК оказалась ожидаемо высокой, что хорошо согласуется с ранее полученными данными, в том числе и в отношении резистентных пациентов (Somani et al., 2019). При этом наиболее интересной находкой является дополнительное улучшение состояния пациентов спустя месяц наблюдения. Улучшение состояния пациентов спустя определенное время после окончания курса было продемонстрировано в ряде случаев, причем в некоторых немедленного эффекта после завершения курса не отмечалось вовсе (Korselman et al., 2004) Во-первых, помимо непосредственного влияния на уровень нейромедиаторов и возбудимость нейронов, ТМС также отсроченно способствует улучшению трофики нервной ткани за счет повышения уровня нейротрофического мозгового фактора (BDNF), а также подавляет микровоспаления, что было убедительно показано в том числе на выборке пациентов с резистентной депрессией (Zhao et al., 2019). Во-вторых, следует учитывать, что все пациенты в исследовании получали эффективную психофармакотерапию. Поэтому можно предположить, что по тем или иным механизмам стимуляция левой ДЛПК привела к постепенному, но выраженному усилению ответа на антидепрессивную терапию, что уже было показано ранее (Ullrich et al., 2020).

Низкая эффективность левосторонней высокочастотной стимуляции в отношении

болевого синдрома также находит убедительное объяснение. Традиционно, левая ДЛПК не рассматривалась как зона интереса для купирования болевых синдромов (Рагимова и др., 2019), однако на выборке пациентов с депрессией и болью было показано наличие некоторого анальгетического эффекта, который, однако, был заметно слабее при наличии выраженной боли (Corlier et al., 2021). По-видимому, противоболевое действие подобного протокола у депрессивных пациентов связано с редукцией депрессивной симптоматики и тех механизмов, которые ответственны за гиперальгезию при депрессии, в первую очередь когнитивных, таких как катастрофизация и пессимистическое восприятие собственных перспектив (Khera et al., 2021).

Выраженный эффект правосторонней низкочастотной стимуляции в целом согласуется с уже имеющимися данными об эффективности такого протокола при болях, преимущественно без анатомического субстрата (например, при фибромиалгии). Однако заметное ослабление противоболевого эффекта противоречит метаанализу исследований, выполненных на выборке пациентов с фибромиалгией, где сохранение эффекта от терапии отмечалось вплоть до 6 месяцев (Tanwar et al., 2020). Однако боль при депрессии может иметь существенные нейробиологические и нейропсихологические отличия, делающие в последнем случае лечение менее эффективным.

Более труднообъяснимым является слабость собственно антидепрессивного эффекта при протоколе с низкочастотной стимуляцией. Так, в одной работе было показано развитие терапевтического ответа у почти половины пациентов с резистентной депрессией (Pallanti et al., 2012). Отличия могут быть объяснены несколькими способами. Во-первых, для оценки аффективного статуса пациентов авторы использовали шкалу депрессии Гамильтона, в которой значительная часть вопросов посвящена соматизации, в том числе представленной болевым расстройством, в то время как использованная в нашей работе MADRS измеряет исключительно ядерные симптомы депрессии. В связи с этим часть пациентов в работе S. Pallanti и соавторов могли отметить появление терапевтического ответа в том числе за счет снижения боли. С другой стороны, наши результаты могут подтверждать большую тяжесть пациентов с

коморбидной болью, многократно описанную в цитированных во введении источниках.

Наконец, следует обратить внимание также и на особенности самого протокола. В нашем исследовании использовался протокол с 90% МП (показавший эффективность при фибромиалгии), в то время как S. Pallanti и соавт. использовали 110% МП, которые могут быть существенно более эффективными при купировании депрессивной симптоматики. Также, в отличие от нашего исследования, было проведено 15 сеансов, а не 10. Завершая обсуждение полученных результатов, следует предположить, что комбинированная стимуляция с последовательным использованием обоих изученных протоколов может быть более полезна для пациентов с хронической депрессией и болью. Однако, до тестирования таких протоколов в последующих исследованиях, можно предположить, что разные типы протоколов могут подходить для разных пациентов. Так, правосторонняя низкочастотная стимуляция будет полезна для пациентов, в первую очередь озабоченных болью и рассматривающих уменьшение ее интенсивности в качестве ключевого показателя эффективности лечения. В свою очередь, левосторонняя высокочастотная стимуляция в большей степени полезна для пациентов, ориентированных на более медленный, однако устойчивый результат.

Ограничения исследования: исследование выполнено на специфической когорте пациентов, страдающих хроническими резистентными депрессиями с сопутствующей болевой симптоматикой, в результате чего генерализовать имеющиеся результаты на всю популяцию пациентов с коморбидной аффективной и болевой симптоматикой следует с осторожностью. Также интерпретировать результаты следует, учитывая факт приема комбинированной психофармакотерапии всеми пациентами в обсуждаемой выборке. Еще одним ограничением исследования является отсутствие группы плацебо-ТМС, в связи с чем не удастся полностью исключить вклад эффекта плацебо в полученные результаты. Наконец, результаты следует интерпретировать с учетом относительно короткого курса ТМС (10 сеансов в противовес общепринятым при терапии депрессии 20 сеансам).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкочастотная стимуляция правой ДЛПК и высокочастотная стимуляция левой ДЛПК способны снижать выраженность депрессивной и болевой симптоматики, однако направленность и временная динамика клинического эффекта отличаются. Низкочастотная стимуляция правой ДЛПК оказывает более отчетливое влияние на болевой компонент, которое со временем постепенно уменьшается, и медленное антидепрессивное действие, становящееся очевидным лишь спустя месяц после завершения терапии. Высокочастотная стимуляция левой ДЛПК оказывает отчетливое антидепрессивное и умеренное противоболевое действие, усиливающееся после завершения курса.

Конфликт интересов: авторы не сообщают о конфликте интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Рагимова А.В., Петелин Д.С., Захарова Н.В., Самушия М.А., Косминский А.Г., Абрамов С.В. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в психиатрической и психоневрологической практике. М: Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, 2019. 97 с.
- Corlier J., Tadayonnejad R., Wilson A.C., Lee J.C., Marder K.G., Ginder N.D., Wilke S.A., Levitt J., Krantz D., Leuchter A.F. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of major depressive disorder and comorbid chronic pain: response rates and neurophysiologic biomarkers. *Psychological medicine*, 1–10. Advance online publication. 2021. 10.1017.
- Dahlhamer J., Lucas J., Zelaya, C., Nahin R., Mackey S., DeBar L., Kerns R., Von Korff M., Porter L., Helmick C. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults – United States, 2016. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2018. 67(36): 1001–1006.
- Delgado D.A., Lambert B.S., Boutris N., McCulloch P.C., Robbins A.B., Moreno M.R., Harris J.D. Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global research & reviews*. 2018. 2(3): e088
- de Zwart P.L., Jeronimus B.F., de Jonge P. Empirical evidence for definitions of episode, remission, recovery, relapse and recurrence in depression: a systematic review. *Epidemiology and psychiatric sciences*. 2019. 28(5): 544–562.
- Hamid P., Malik B.H., Hussain M.L. Noninvasive Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Chronic Refractory Pain: A Systematic Review. *Cureus*. 2019. 11(10): e6019.
- Herrmann N., Black S.E., Lawrence J., Szekely C., Szalai J.P. “The Sunnybrook Stroke Study: A Prospective Study of Depressive Symptoms and Functional Outcome”. *Stroke*. 1998. 29(3): 618–624.
- Khera T., Rangasamy V. Cognition and Pain: A Review. *Frontiers in psychology*. 2021. 12: 673962.
- Koerselman F., Laman D.M., van Duijn H., van Duijn M.A., Willems M.A. A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 2004. 65(10):1323–1328.
- Köhler S., Chrysanthou S., Guhn A., Sterzer P. Differences between chronic and nonchronic depression: Systematic review and implications for treatment. *Depression and anxiety*. 2019. 36(1): 18–30.
- Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C., Benninger D.H., Brunelin J., Di Lazzaro V., Filipović S.R., Grefkes C., Hasan A., Hummel F.C., Jääskeläinen S.K., Langguth B., Leocani L., Londero A., Nardone R., Nguyen J.P., Nyffeler T., Oliveira-Maia A.J., Oliviero A., Padberg F., Ziemann U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2020. 131(2): 474–528.
- Li J.X. Pain and depression comorbidity: a preclinical perspective. *Behavioural brain research*. 2015. 276: 92–98.
- Mc Clintock S.M., Reti I.M., Carpenter L.L., McDonald W.M., Dubin M., Taylor S.F. et al. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry. Physicians Postgraduate Press Inc*. 2018. 78: 35–48.
- Mills S., Nicolson K. P., Smith B. H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British journal of anaesthesia*. 2019. 123(2): e273–e283.
- Pallanti S., Di Rollo A., Antonini S., Cauli G., Hollander E., Quercioli L. Low-frequency rTMS over right dorsolateral prefrontal cortex in the treatment of resistant depression: cognitive improvement is independent from clinical response, resting motor threshold is related to clinical response. *Neuropsychobiology*. 2012. 65(4): 227–235.
- Roughan W.H., Campos A.I., García-Marín L.M., Cuéllar-Partida G., Lupton M.K., Hickie I.B., Medland S.E., Wray N.R., Byrne E.M., Ngo T.T., Martin N.G., Rentería M.E. Comorbid Chronic Pain and Depression: Shared Risk Factors and Differential Antidepressant Effectiveness. *Frontiers in psychiatry*. 2021. 12: 643609.

- Seminowicz D., Moayedi M.* The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain. *J Pain*. 2017. 18(9): 1027–1035.
- Shah D., Allen L., Zheng W., Madhavan S.S., Wei W., LeMasters T.J., Sambamoorthi U.* Economic Burden of Treatment-Resistant Depression among Adults with Chronic Non-Cancer Pain Conditions and Major Depressive Disorder in the US. *Pharmacoeconomics*. 2021. 39(6): 639–651.
- Somani A., Kar S.K.* Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: the evidence thus far. *General psychiatry*. 2019. 32(4): e100074.
- Tanwar S., Mattoo B., Kumar U., Bhatia R.* Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex for fibromyalgia syndrome: A randomised controlled trial with 6-months follow up. *Advances in Rheumatology*. 2020. 60(1).
- Ullrich H., Kranaster L., Sigges E., Andrich J., Sartorius A.* Ultra-High-Frequency Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation as Augmentation in Severely Ill Patients with Depression: A Naturalistic Sham-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *Neuropsychobiology*. 2012. 66: 141–148.
- Voineskos D., Daskalakis Z.J., Blumberger D.M.* Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2020. 16: 221–234.
- Zhao X., Li Y., Tian Q., Zhu B., Zhao Z.* Repetitive transcranial magnetic stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor and decreases interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  in elderly patients with refractory depression. *The Journal of international medical research*. 2019. 47(5): 1848–1855.
- Zimmerman M., Chelminski I., Posternak M.* A review of studies of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *International clinical psychopharmacology*. 2004. 19(1): 1–7.

## COMPARISON OF THE EFFICACY OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION PROTOCOLS AS AN AUGMENTATION OF PSYCHOPHARMACOTHERAPY FOR RESISTANT DEPRESSION WITH COMORBID CHRONIC PAIN

D. Petelin<sup>a, #</sup>, V. Bezrukov<sup>a</sup>, R. Shishorin<sup>a</sup>, B. Volel<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

<sup>#</sup>*e-mail: petelinhome1@yandex.ru*

The comorbidity of resistant depression and chronic pain has been extensively discussed in the scientific literature. This article considers the comparison of the efficiency of two protocols of TMS, in addition to medication therapy of resistant depression with comorbid chronic pain. Stimulation of the left and right dorsolateral prefrontal cortex has been shown to have different effects on pain and depressive symptoms. High-frequency stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex has a gradual antidepressant and analgesic effect, while low-frequency stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex has a rapid analgesic effect, which decreases after completion of the course. The results obtained make it possible to clarify the neurophysiological basis of pain perception and mood formation in mental disorders.

*Keywords:* TMS, non-invasive stimulation, resistant depression, chronic pain

УДК 612.821.2

## ВЛИЯНИЕ ВЫБОРА СТРАТЕГИИ ФОРМИРОВАНИЯ ОБУЧАЮЩЕГО МНОЖЕСТВА И СПОСОБА ФИЛЬТРАЦИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИМК, ОСНОВАННОГО НА СПЕКТРОМЕТРИИ В БЛИЖНЕМ ИНФРАКРАСНОМ ДИАПАЗОНЕ

© 2022 г. М. Р. Исаев<sup>1, 2, \*</sup>, П. Д. Бобров<sup>1, 2</sup><sup>1</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

\*e-mail: isaev.mikhail@ihna.ru

Поступила в редакцию 11.04.2022 г.

После доработки 15.06.2022 г.

Принята к публикации 27.06.2022 г.

В работе предлагается алгоритм работы интерфейса мозг–компьютер, основанного на регистрации гемодинамической активности с помощью спектрометрии в ближнем инфракрасном диапазоне (БИКС), который адаптирован для применения в целях реабилитации двигательных нарушений. Алгоритм включает способ фильтрации, учитывающий частоту предъявления инструкций с целью минимизации временной задержки в целевом частотном диапазоне, последовательную классификацию состояния покоя и выполняемых мысленных задач, а также дообучение классификатора интерфейса на ранее полученных данных. Влияние предложенного способа фильтрации, дообучения и выбора меньшего числа каналов на точность распознавания воображаемых движений оценивается на данных трех серий экспериментов, проведенных ранее в лаборатории с участием здоровых добровольцев. Показано, что удаление шумовых низкочастотных составляющих сигнала БИКС с помощью предложенной фильтрации значимо увеличивает точность классификации, как и дообучение на предыдущих сессиях того же человека, а число каналов регистрации можно уменьшить без потери точности распознавания.

*Ключевые слова:* интерфейс мозг–компьютер, спектрометрия ближнего инфракрасного диапазона, воображение движений, фильтрация

DOI: 10.31857/S0044467722050070

### ВВЕДЕНИЕ

Интерфейс мозг–компьютер (ИМК) — это система, позволяющая человеку или животному взаимодействовать с окружающей средой с помощью сигналов мозга, минуя привычную при таком взаимодействии мышечную активность. В последние годы интерес к данным разработкам все возрастает в связи с существенными достижениями в данной области. С 2006 по 2016 год количество исследовательских групп, занимающихся вопросами интерфейсов мозг–компьютер, возросло с 8 до 116 (Ramadan, Vasilakos, 2017), а ежегодное количество публикаций по этой теме за предыдущее десятилетие выросло более, чем в два раза (Saha et al., 2021).

Относительно новым способом регистрации активности мозга является спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне (БИКС, near infrared spectroscopy, NIRS). Согласно обзору (Hgramov et al., 2021) БИКС является единственной альтернативой электроэнцефалографии (ЭЭГ) при создании портативных ИМК в ближайшем будущем. Этот метод основан на изменениях оптических свойств крови в определенных областях мозга при выполнении ментальных задач. Часто в исследованиях БИКС используют совместно с ЭЭГ (Rezazadeh et al., 2019; Chiarelli et al., 2018). Однако, недавние исследования показывают, что БИКС вполне успешно можно применять и как самостоятельный метод в ИМК (Ge et al., 2017). Главными преимуще-

ствами БИКС по сравнению с ЭЭГ являются устойчивость к движениям оператора ИМК, устойчивость к электрическим помехам и незначительное время на подготовку. Наиболее популярным методом классификации сигнала БИКС в ИМК является метод линейного дискриминантного анализа (Naseer, Hong, 2015). Показано, что на этапе предобработки сигналов БИКС простая полосовая фильтрация может быть эффективным средством устранения шумов (Liu et al., 2013). Используются различные частотные диапазоны: от 0.1 до 0.5 Гц (Power et al., 2011), от 0.01 до 0.2 Гц (Hu et al., 2012), от 0.01 до 0.1 (Hgramov et al., 2020) и от 0.1 до 0.5 Гц (Tomita et al., 2014). Однако, какой-то явный лидер среди способов фильтрации отсутствует.

В данной работе предложен ряд методов обработки данных и обучения классификатора для интерфейса мозг–компьютер, основанного на регистрации БИКС. Целью работы является оценка эффективности этих методов на данных, полученных ранее при проведении экспериментов с ИМК, управляемым при помощи кинестетического представления движений. Предполагается, что предложенные методы наиболее подходят для ИМК, созданных для реабилитации двигательных нарушений после инсульта, черепно-мозговой травмы.

Сфера реабилитации при помощи нейроинтерфейсов активно развивается последнее десятилетие. В частности, активно развивается область неврологии, посвященная реабилитации постинсультных и посттравматических больных с помощью ИМК на основе представлений движений. Установлено, что тренировка кинестетического воображения движений у постинсультных пациентов с помощью ИМК на основе ЭЭГ, сопряженном с экзоскелетом кисти, улучшает восстановление двигательных функций (Фролов и др., 2016; Frolov et al., 2017). Обзор, посвященный реабилитации с помощью ИМК пациентов после перенесенного инсульта, включал в себя 28 публикаций таких исследований (Ang, Guan, 2013). В 26 из них ментальными задачами являлись воображаемые движения. В 25 работах регистрировалась электроэнцефалограмма и только в одной (Mihara et al., 2013) интерфейс мозг–компьютер работал за счет спектроскопии в ближней инфракрасной области. Проведенный через пять лет мета-анализ клинических исследований реабилитационных систем, включающих ИМК (Ser-

vera et al., 2018), по-прежнему выделяет только работу (Mihara et al., 2013), использующую БИКС, как и недавний обзор, посвященный оценке кратковременных и отложенных эффектов реабилитационных процедур с использованием ИМК (Bai et al., 2020). В работе (Mihara et al., 2013) биологическая обратная связь была реализована с помощью изображения на экране. Цвет и высота столбцов, отображаемых на мониторе, характеризовали уровень регистрируемого сигнала и давали испытуемому представление об отклике на выполняемую ментальную задачу. Однако, в таком подходе данные не классифицируются, и следовательно, необходимы дополнительные действия для подключения и работы экзоскелета и дополнительной сенсомоторной обратной связи. Для реализации такой связи помимо обработки сигнала необходима его классификация в режиме реального времени.

Другой проблемой, часто возникающей при создании ИМК, является трудность при использовании для обучения классификатора данных, полученных для конкретного человека в другие дни или данных от других участников экспериментов. При использовании ЭЭГ в качестве исходного сигнала для дообучения классификатора, как правило, приходится применять нетривиальные математические преобразования (Congedo et al., 2017; Rodrigues et al., 2018; Engemann et al., 2018; Peterson et al., 2021). Чаще всего такие преобразования не учитывают физиологическую природу сигнала, поскольку их целью является наилучшее совмещение данных в некотором математическом пространстве. Например, метод Riemannian Procrustes Analysis совмещает ковариационные матрицы отрезков ЭЭГ, учитывая Риманову метрику на многообразии симметричных положительно определенных матриц. Интерпретация сигналов, полученных после таких преобразований, как правило сильно затруднена или невозможна. Поэтому представляется интересным проверить, возможно ли дообучение классификатора БИКС ИМК на предыдущих сессиях без привлечения подобных методов.

Таким образом, в настоящей работе исследуется ИМК, основанный на распознавании сигнала БИКС при кинестетическом воображении движений. Предлагаются методы фильтрации сигнала в реальном времени и дообучения, позволяющие повысить точность распознавания. Также исследуется возможность

уменьшения числа каналов. Показано, что в некоторых случаях число каналов регистрации можно снизить без потери в точности распознавания.

## МЕТОДИКА

В рамках данного исследования было проведено три серии экспериментов. В каждой серии принимали участие правши без известных психических и неврологических нарушений. Они были заранее ознакомлены с экспериментальным протоколом и дали письменное согласие на участие в эксперименте. Протокол был одобрен этической комиссией Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

В первой серии экспериментов принимало участие 9 испытуемых, от 22 до 50 лет ( $30 \pm 11$  лет). Каждый испытуемый принимал участие в экспериментах до 11 дней. Во второй серии экспериментов принимало участие 5 испытуемых ( $26 \pm 4$  лет) до 8 дней. В третьей серии экспериментов принимало участие 3 испытуемых из первой серии 22, 30, и 50 лет до 11 дней. Все испытуемые были правшами.

### *Регистрация данных*

Для регистрации БИКС–сигнала использовался прибор “NIRScout” компании “NIRx Medical Technologies”. 8 детекторов и 16 источников излучения в ближней инфракрасной области были вмонтированы в тканевую шапочку. Каждая пара источник–детектор излучения формирует один канал получения данных. Однако, если источник и детектор разнесены слишком далеко, то регистрируется только шумовой сигнал, так как все излучение поглощается в тканях головы и не достигает детектора. Если детектор находится слишком близко к источнику, то незначительная доля зарегистрированного излучения достигает тканей мозга, а следовательно, такие каналы не несут информации об активности мозга (Исаев и др., 2017). В итоге, из всех возможных каналов использовались только те, в которых источник и детектор разнесены на расстояние около 3 см. Каждый источник излучает попеременно на двух длинах волн: 760 и 850 нм, и включается 125 раз в секунду. На этих длинах волн существенно различаются коэффициенты поглощения окси- и дезоксигемоглобина. Источники включались последовательно, во избежание ин-

терференции. Таким образом, гемодинамическая активность регистрировалась с частотой  $125/(2 \cdot \text{число источников})$ .

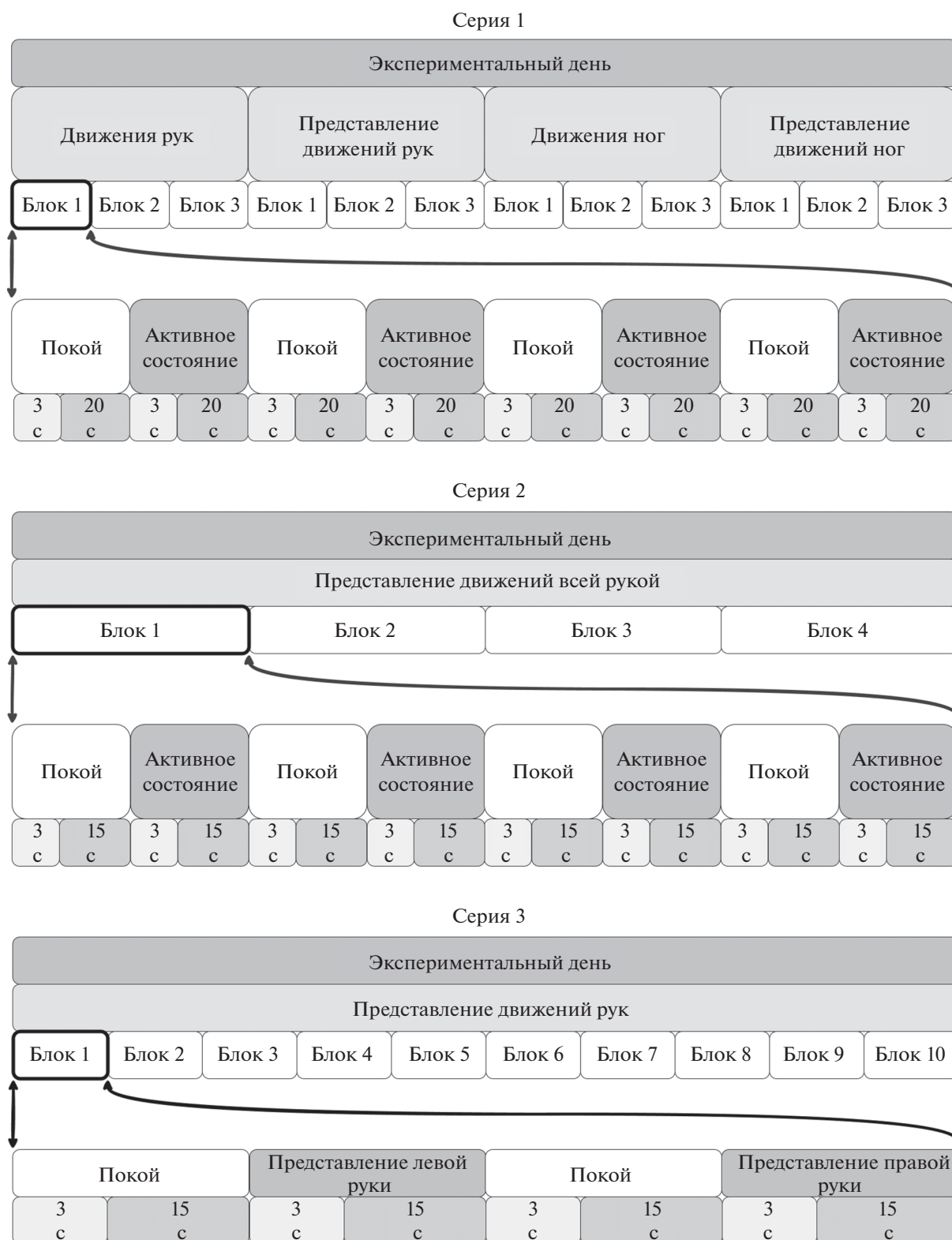
### *Стимулы и инструкции*

Участник эксперимента сидел в кресле напротив монитора компьютера. На мониторе предъявлялись инструкции в виде стрелок. Перед каждой инструкцией о выполнении задачи предъявлялась инструкция о подготовке к выполнению данной задачи (рис. 1). Инструкции были представлены в виде стрелок, которые подсвечивались различными цветами. Зеленая стрелка, направленная влево или вправо, означала, что испытуемый должен совершать реальное движение/представлять движение левой или правой конечностью соответственно. Зеленая стрелка, направленная вверх, означала инструкцию “расслабиться и сидеть неподвижно”. Синий цвет стрелки означал, что испытуемому нужно приготовиться к выполнению соответствующей инструкции.

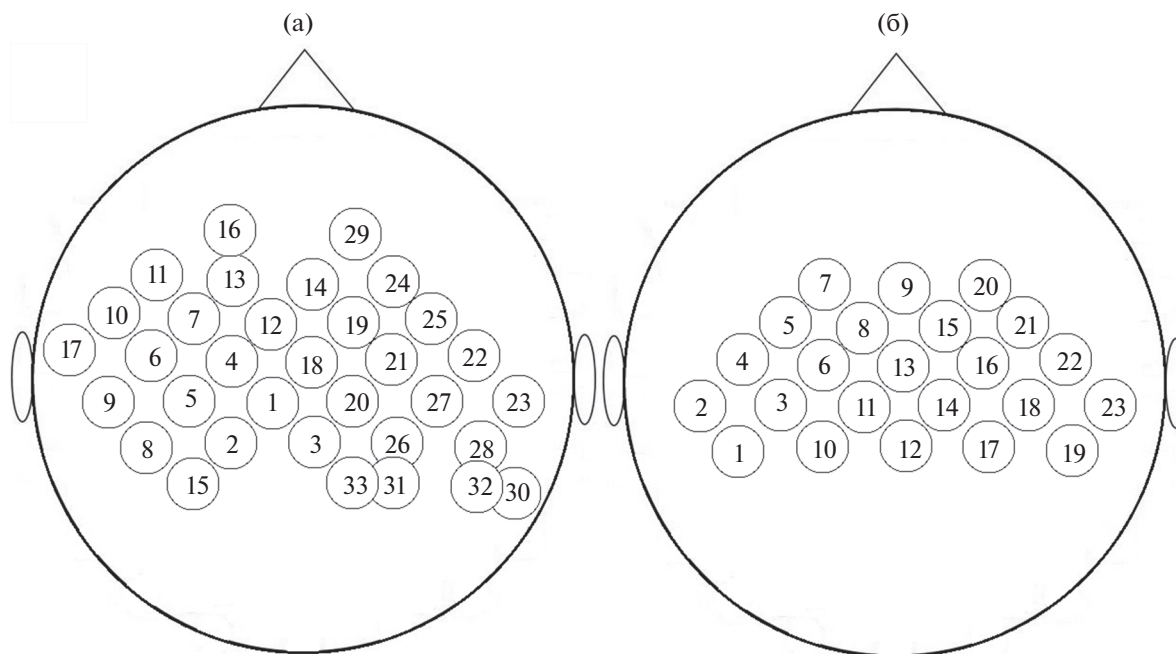
### *Экспериментальная процедура*

Каждый экспериментальный день первой сессии состоял из четырех последовательных сессий различных типов (рис. 1). В сессии первого типа испытуемый должен был выполнять три задачи: медленно сжимать левую кисть в кулак, медленно сжимать правую кисть в кулак, сидеть неподвижно в расслабленном состоянии. В сессии второго типа вместо реальных движений испытуемый должен был кинестетически представлять движения из первой сессии. Сессии третьего и четвертого типов аналогичны первым двум. Отличие заключалось в том, что вместо рук испытуемому предлагалось совершать/представлять нажатие соответствующей стопой ноги на педаль. Каждая сессия состояла из трех блоков, каждый блок состоял из двух инструкций левой конечности, двух инструкций правой конечности и четырех инструкций покоя. Активные инструкции предъявлялись в случайном порядке. Длительность инструкций составляла 20 секунд, длительность подготовительных инструкций — 3 секунды, итоговая продолжительность одной экспериментальной сессии — около 9 минут. Все 16 источников излучения БИКС включались последовательно, таким образом, итоговая частота дискретизации БИКС сигнала со-





**Рис. 1.** Структура экспериментов каждой серии.  
**Fig. 1.** The structure of each experiment series.



**Рис. 2.** Схема расположения используемых каналов БИК спектрометра. Вид сверху. Положением канала считается среднее арифметическое между положением источника и приемника излучения. (а) – серии 1 и 3, (б) – серия 2.

**Fig. 2.** Schematic positions of the NIRS channels. Channel position is the mean between source and detector positions. (a) – series 1 and 3, (б) – series 2.

ставляла 3.90625 Гц. Использовались 33 канала, схема взаимного расположения которых представлена на рис. 2 (а).

Во второй серии экспериментов в качестве активных состояний выступали только представления движений руками (рис. 1). Участникам предлагалось представлять нецеленаправленное движение всей рукой. Количество используемых источников излучения БИКС было сокращено в 2 раза с 16 до 8, что позволило увеличить частоту регистрации БИКС сигнала в 2 раза до 7.8125 Гц, однако привело к сокращению числа каналов до 23 (рис. 2 (б)). Экспериментальная сессия состояла из четырех блоков. Один блок состоял из 8 инструкций по аналогии с первой серией экспериментов. Длительность одной инструкции составляла 15 секунд, подготовительной инструкции – 3 секунды. Итоговая длительность одной сессии – около 10 минут.

В третьей серии экспериментов в качестве активных состояний выступали представления сжатия кисти в кулак (рис. 1). Схема расположения источников и детекторов излучения, каналы, частота регистрации совпадали с первой серией. Экспериментальная сессия состояла из 10 блоков инструкций. Каждый

блок состоял из четырех последовательных инструкций: покой, представление сжатия левой кисти, покой, представление сжатия правой кисти. Длительность инструкций составляла 15 секунд, длительность подготовительных инструкций – 3 секунды, итоговая продолжительность одной экспериментальной сессии – около 12 минут. В данной серии была реализована обратная связь в виде зеленого круга в центре экрана. Если классификатор верно распознавал выполняемую инструкцию, радиус круга увеличивался на 1/30 от максимального, если неверно – уменьшался на 1/30 от максимального. В состоянии покоя и в первых трех блоках сессии обратная связь не предъявлялась.

#### *Обработка данных*

Обработка записанных данных производилась в среде Matlab. Интенсивности регистрируемого излучения на двух длинах волн с помощью модифицированного закона Бугера–Ламберта–Бера (Delru et al., 1988) пересчитывались в концентрации окси- и дезоксигемоглобина. Таким образом, один канал давал два набора концентраций, а итоговая размерность БИКС сигнала составляла  $2 \cdot (\text{число}$

каналов). Далее, для удаления низкочастотного приборного тренда использовался фильтр верхних частот с частотой среза 0.002 Гц. Для дополнительного удаления шумовых низкочастотных составляющих было предложено использовать фильтр верхних частот с частотой среза близкой к частоте предъявления инструкций, если она постоянная (инструкции покоя во всех сериях и активные инструкции третьей серии). В первой серии частота среза дополнительного фильтра составляла 0.018 Гц, во второй – 0.023, в третьей – 0.012 Гц и 0.026 Гц. При симуляции онлайн-процедуры использовалось два фильтра Чебышева первого рода с неравномерностью в полосе пропускания 1 дБ: фильтр верхних частот первого порядка с частотой среза 0.005 Гц для базовой фильтрации и полосовой фильтр второго порядка для дополнительной фильтрации. Параметры второго фильтра подбирались так, чтобы обеспечить нулевой сдвиг фаз на частоте предъявления инструкций.

Для классификации БИКС сигнала применялся линейный дискриминантный анализ. Для оценки точности классификации рассчитывалась матрица ошибок. В  $i$ -ой строке,  $j$ -ом столбце этой матрицы стоит доля от всех предъявлений инструкции  $j$ , при которых классификатор распознал состояние  $i$ . Точностью классификации  $P$  далее называется среднее от диагональных элементов матрицы ошибок. Матрица ошибок рассчитывалась с помощью перекрестной проверки, при которой каждый из блоков поочередно использовался для тестирования классификатора в то время, как остальные блоки сессии для обучения. Тестировались непересекающиеся секундные отрезки записи. При использовании дополнительной фильтрации классификация шла ступенчато: сначала шло распознавание покой – активное состояние, далее – левая конечность – правая конечность.

Помимо классификации по всем каналам оценивалась точность классификации по ограниченному набору каналов. Этот набор был различным для разных серий и типов экспериментов. В первой и третьей серии при представлении и совершении движений кистью были выбраны 8 каналов, расположенные над моторными областями по аналогии с предыдущим исследованием (Бобров и др., 2016), каналы 4, 5, 6, 7, 21, 22, 25, 27. Аналогично для представлений и совершений движений ногами в первой серии были выбраны

6 каналов: 1, 4, 12, 19, 20, 21. При помощи алгоритма отбора каналов из работы (Бобров и др., 2016) для представлений движения всей рукой в серии 2 были выбраны 12 каналов: 3, 4, 5, 6, 8, 11, 14, 15, 16, 18, 21, 22.

Рассматривался алгоритм дообучения классификатора на предыдущих сессиях, учитывающий специфику реальной процедуры реабилитации (Frolov et al., 2017), в которой экспериментальные записи одного пациента накапливаются последовательно, как и блоки одной сессии (рис. 3). Для эмуляции реабилитационной процедуры в реальном времени, все экспериментальные сессии одного испытуемого в случайном порядке объединялись в одну запись. Классификатор проходил тестирование последовательно на всех блоках объединенной записи, начиная со второго.

Достоверность различий в точности классификации рассчитывалась с помощью критерия Фридмана, апостериорный анализ парных сравнений проводился с помощью критерия Уилкоксона при учете поправки Бенджамини–Йекутиели на множественную проверку гипотез (Benjamini, Yekutieli, 2001). Гипотезу об отличном от нуля наклоне линии тренда проверяли с помощью линейного регрессионного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценивалось влияние дополнительной фильтрации на точность классификации во всех сериях экспериментов. Также оценивалось, какую точность распознавания можно получить, используя дополнительную фильтрацию и сильно ограниченный набор каналов. На рис. 4. представлены результаты классификации всех экспериментальных сессий всех испытуемых во всех сериях в 3 вариантах: светло-серым цветом и кружками отмечена точность распознавания при использовании всех каналов, серым и крестиками – всех каналов и дополнительной фильтрации, темно-серым и квадратиками – набора каналов и дополнительной фильтрации. Базовая фильтрация применялась во всех случаях. Пунктирной линией отмечен уровень случайного распознавания, звездочками – наличие достоверных различий среди всех вариантов сигнала ( $p < 0.05$ ; критерий Фридмана).

Точность классификации по всем каналам при представлениях и движениях рук, представлениях и движениях ног, во второй и тре-

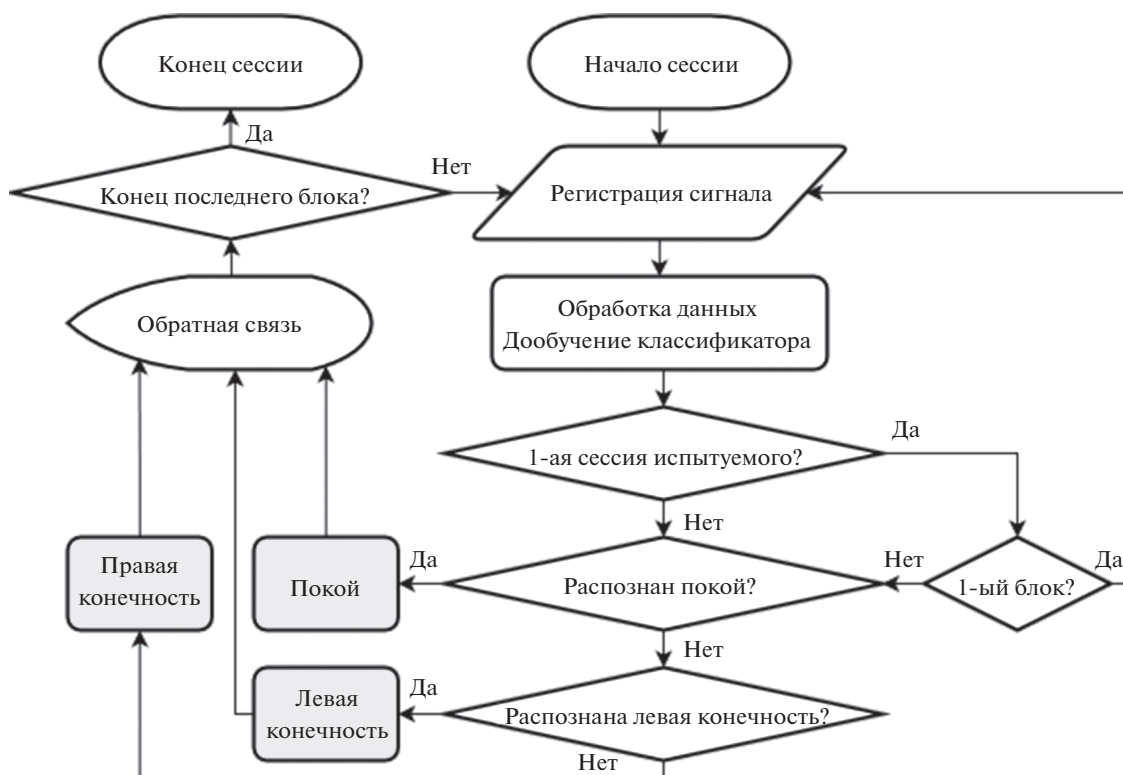


Рис. 3. Блок-схема предложенного ИМК.  
Fig. 3. Flowchart of the proposed BCI.

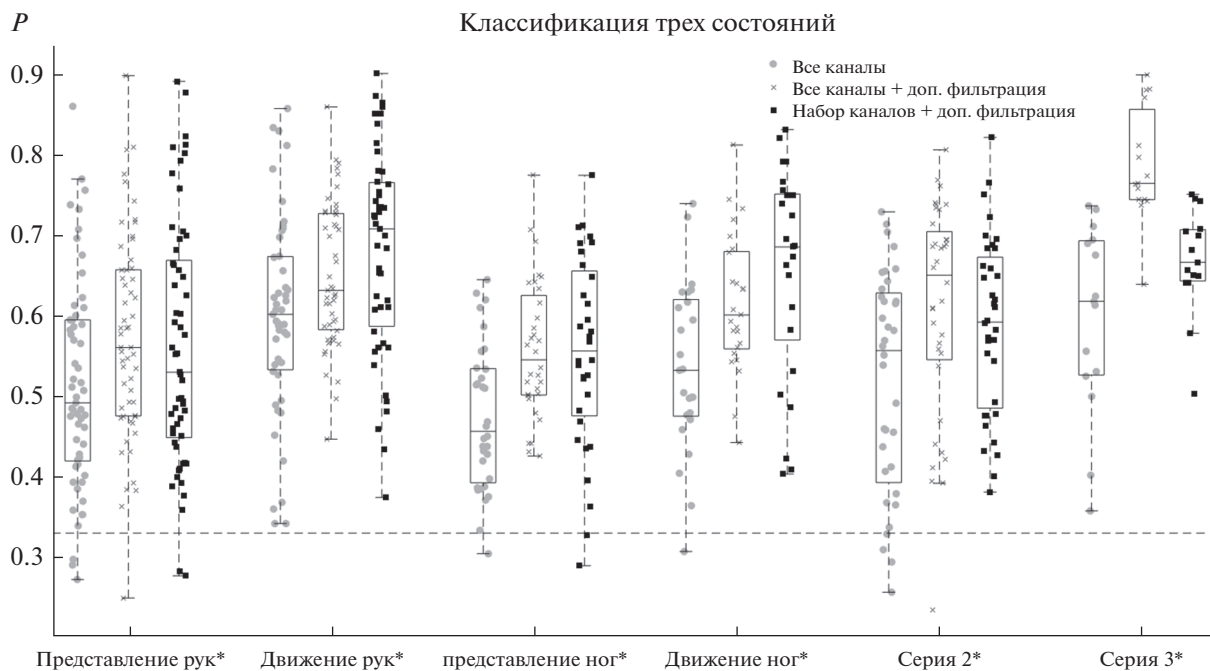


Рис. 4. Точность распознавания  $P$  при классификации всех типов экспериментов из всех серий с применением различных фильтров и для различных наборов каналов. Пунктирной линией отмечен уровень случайного распознавания, звездочками — наличие достоверных различий среди всех вариантов сигнала ( $p < 0.05$ ; критерий Фридмана).

Fig. 4. Classification accuracy  $P$  of all experiment types in all series using different filters and channels sets. The dotted line indicates the level of random classification, asterisks — significant differences between all signal variants ( $p < 0.05$ ; Friedman test).

твией сериях экспериментов составляло соответственно (здесь и далее указаны медиана, 1 и 3 квартили) 49 [42; 59]%, 60 [53; 67]%, 46 [39; 53]%, 53 [48; 62]%, 56 [39; 63]%, 62 [53; 69]%. Аналогичные результаты при дополнительной фильтрации и классификации по всем каналам — 56 [48; 66]%, 63 [58; 73]%, 55 [50; 63]%, 60 [56; 68]%, 65 [55; 70]%, 76 [74; 86]%. При использовании ограниченного набора каналов и дополнительной фильтрации точность классификации для тех же типов экспериментов составляло 53 [45; 67]%, 71 [59; 77]%, 56 [48; 66]%, 69 [57; 75]%, 59 [49; 67]%, 67 [64; 71]%. В экспериментах каждого типа были обнаружены достоверные различия в точности классификации между тремя различными вариантами сигнала ( $p < 0.05$ ). Апостериорный анализ показал, что во всех типах экспериментов точность классификации по всем каналам с базовой фильтрацией была достоверно ниже остальных вариантов ( $p < 0.05$ ). При совершении движений руками и в третьей серии обнаружены достоверные различия между точностью классификации с дополнительной фильтрацией по всем и набору каналов ( $p < 0.05$ ). В остальных типах экспериментов значимых различий не обнаружено.

Сравнивалось три варианта обучения и классификации: по всем каналам и обучению только на блоках текущей сессии, по всем каналам и дообучению на всех предыдущих блоках, включая предыдущие сессии, по выбранным каналам и дообучению на всех предыдущих блоках, включая предыдущие сессии. Во всех случаях сигнал проходил основную и дополнительную фильтрацию, которая возможна в реальном времени. Результат усреднения точности классификации в 100 таких случайных перестановках представлен на рис. 5. На нем представлена зависимость усредненной точности распознавания трех состояний от номера классифицируемого блока. Серая кривая — с обучением только на текущей сессии, черная — по всем каналам с дообучением на предыдущих сессиях, светло-серая — по набору каналов с дообучением на предыдущих сессиях. Пунктирной линией отмечена линейная аппроксимация черной кривой.

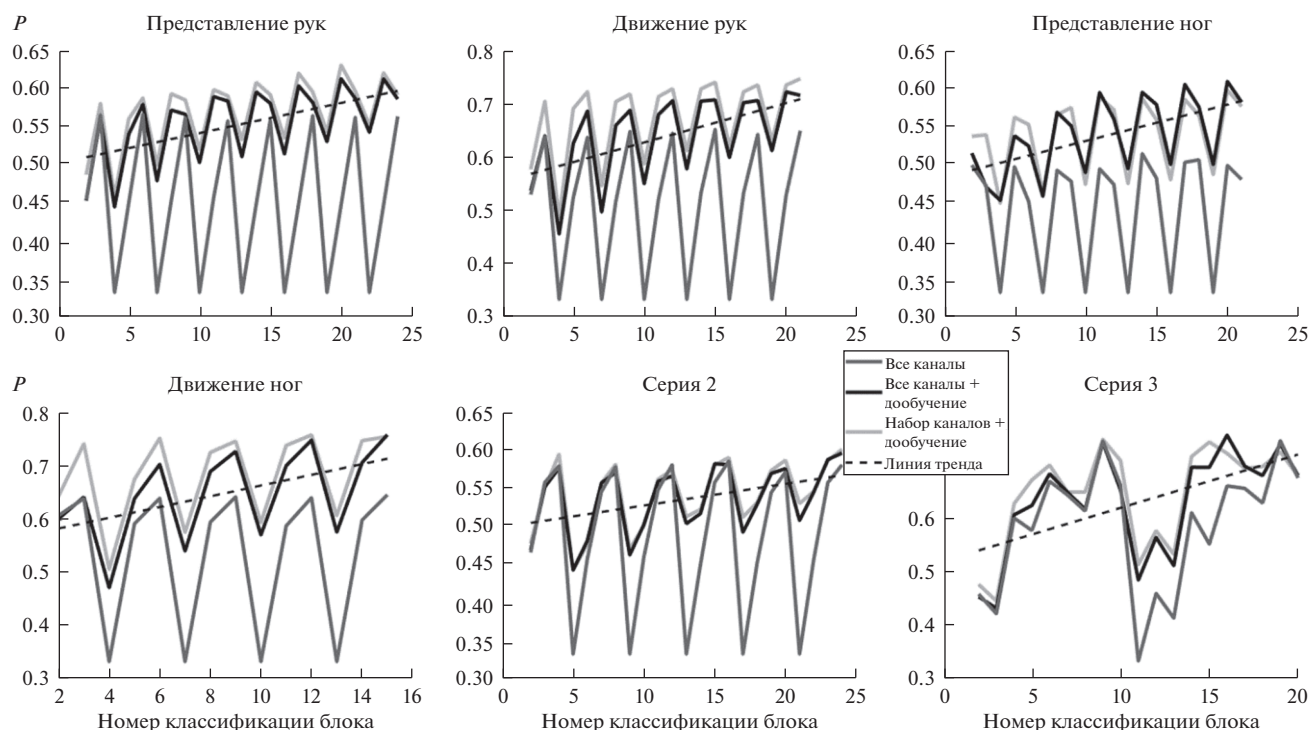
Пилообразная форма полученной зависимости связана с тем, что при тестировании первого блока каждой сессии в последовательности сессий в обучающей выборке отсутствуют данные из той же эксперименталь-

ной сессии. Для всех типов экспериментов и всех серий генеральный угловой коэффициент линии регрессии достоверно выше 0 ( $p < 0.05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вопрос предобработки для сигналов БИКС стоит достаточно остро. С помощью БИКС регистрируются изменения концентраций окси- и дезоксигемоглобина в объемах тканей головы, через которые проходит инфракрасное излучение на пути от источника к детектору. Эти изменения концентраций включают в себя в том числе и BOLD-ответ на выполнение инструкций. К сожалению, помимо него в сигнале присутствуют другие составляющие: дыхание, волны Майера, сердечные сокращения, приборный шум и низкочастотный высокоамплитудный тренд (Naseer, Hong, 2015). Было предложено учесть тот факт, что инструкции покоя строго чередуются с инструкциями активных состояний, а следовательно И сигнал должен иметь характерную частотную составляющую. Тогда в частотной области можно разделить BOLD-ответ и более низкочастотные составляющие. Показано, что, действительно, такая фильтрация достоверно улучшает точность распознавания во всех рассмотренных типах экспериментов. Экспериментальная процедура в первой и второй серии была построена таким образом, что активные инструкции шли в случайном порядке, чтобы испытуемый не мог знать о предстоящих состояниях и начать выполнять задачу заранее, нарушая тем самым разметку данных. В то же время, такой дизайн экспериментов не позволяет определить частоту, характерную для состояний, связанных с отдельной конечностью, и использовать сигнал на этой частоте в качестве признаков для последующей классификации. Таким образом, встает вопрос баланса между рандомизацией состояний и качеством распознавания. В контексте процедуры реабилитации вопрос остается открытым и требует проведения экспериментов в клинике с реальными пациентами. Ответ на него зависит от того, насколько важной является точность обратной связи, напрямую связанной с классификацией, по сравнению с рандомизацией инструкций для восстановления двигательных функций пациентов.

Также было показано, что в 4 из 6 типов экспериментов классификация по небольшому набору каналов дает такие же результа-



**Рис. 5.** Зависимость качества классификации блока от его номера при симуляции последовательности экспериментов с классификацией трех состояний в реальном времени. Сравнение классификации по всем каналам (серые кривые), по всем каналам с дообучением (черные кривые) и набору каналов с дообучением (светло-серые кривые) для всех типов экспериментов. Пунктиром отмечены линии регрессии для черных кривых.

**Fig. 5.** Dependence of the classification accuracy on block number during simulation of 3 states real-time recognition. Gray curves indicate all channels, black curves indicate all channels with transfer learning, light grey curves indicate channels set with transfer learning. Dotted lines indicate regression lines for black curves.

ты, как и классификация по всем каналам. Этот результат означает, что можно снизить число используемых источников и детекторов излучения, не потеряв в точности распознавания. Это полезно с практической точки зрения, потому что позволяет увеличить частоту опроса, уменьшить время подготовки процедуры и снизить стоимость оборудования без потери качества, т.к. цена источников и детекторов довольно высока по сравнению с остальными комплектующими.

В работе было проверено, можно ли использовать другие сессии испытуемого для обучения классификатора. Показано, что такое дообучение дает значительный выигрыш в точности классификации, по сравнению со стандартным подходом, когда классификатор обучается только по данным текущей экспериментальной сессии. Также показано, что в среднем точность распознавания с дообучением достоверно растет при росте номера сессии в цепочке экспериментов для

всех типов экспериментов. Причем оба эффекта наблюдаются как при классификации по всем каналам, там и при использовании набора от 6 до 12 каналов. Ожидается, что с накоплением достаточного количества сессий этот рост прекратится, не достигнув максимального уровня точности, но имеющееся количество записей не позволяет подтвердить или опровергнуть эту гипотезу.

## ВЫВОДЫ

1. Удаление шумовых низкочастотных составляющих сигнала БИКС с помощью фильтрации, учитывающей частоту предъявления инструкций, значительно увеличивает точность распознавания состояний в ИМК при представлениях и совершении движений руками и ногами в среднем на 9 процентных пунктов.

2. В экспериментах с некоторыми типами активных состояний можно сократить число

каналов регистрации без потери точности распознавания.

3. Дообучение на предыдущих сессиях того же испытуемого увеличивает точность распознавания. Для всех типов экспериментов точность классификации растет при увеличении числа экспериментов в последовательности сессий.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2021–2023 годы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бобров П.Д., Исаев М.Р., Коршаков А.В., Оганесян В.В., Керечанин Я.В., Поподько А.И., Фролов А.А. Источники электрофизиологической и фокусы гемодинамической активности мозга, значимые для управления гибридным интерфейсом мозг-компьютер, основанным на распознавании паттернов ЭЭГ и спектрограмм ближнего инфракрасного диапазона при воображении движений. *Физиология человека*. 2016. 42(3): 12–24.
- Исаев М.Р., Оганесян В.В., Гусек Д., Снашел В. Моделирование распространения излучения в тканях головы с учетом анизотропии рассеяния для оптимизации расположения приемников и источников излучения в интерфейсе мозг-компьютер, основанном на ближней инфракрасной спектроскопии. *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*. 2017. 67(4): 546–553.
- Фролов А.А., Мокиенко О.А., Люкманов Р.Х., Черникова Л.А., Котов С.В., Турбина Л.Г., Бобров П.Д., Бирюкова Е.В., Кондур А.А., Иванова Г.Е., Старицын А.Н., Бушкова Ю.В., Джалагония И.З., Курганская М.Е., Павлова О.Г., Будилин С.Ю., Азиатская Г.А., Хижишкова А.Е., Червяков А.В., Лукьянов А.Л., Надарейшвили Г.Г. Предварительные результаты контролируемого исследования эффективности технологии ИМК-экзоскелет при постинсультном парезе руки. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2016. 2: 16–23.
- Ang K., Guan C. Brain–computer interface in stroke rehabilitation. *Journal of Computing Science and Engineering*. 2013. 7(2): 139–146.
- Bai Z., Fong K.N., Zhang J.J., Chan J., Ting K.H. Immediate and long-term effects of BCI-based rehabilitation of the upper extremity after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2020. 17(1): 1–20.
- Benjamini Y., Yekutieli D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Annals of statistics*. 2001: 1165–1188.
- Cervera M.A., Soekadar S.R., Ushiba J., Millán J.D.R., Liu M., Birbaumer N., Garipelli G. Brain–computer interfaces for post-stroke motor rehabilitation: a meta-analysis. *Annals of clinical and translational neurology*. 2018. 5(5): 651–663.
- Chiarelli A.M., Croce P., Merla A., Zappasodi F. Deep learning for hybrid EEG–fNIRS brain–computer interface: application to motor imagery classification. *Journal of neural engineering*. 2018. 15(3): 036028.
- Congedo M., Barachant A., Bhatia R. Riemannian geometry for EEG-based brain–computer interfaces; a primer and a review. *Brain–Computer Interfaces*. 2017. 4(3): 155–174.
- Delpy D.T., Cope M., van der Zee P., Arridge S., Wray S., Wyatt J.S. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Physics in Medicine & Biology*. 1988. 33(12): 1433.
- Engemann D.A., Raimondo F., King J.-R., Rohaut B., Louppe G., Faugeras F., Annen J., Cassol H., Gosses O., Fernandez-Slezak D., Laureys S., Naccache L., Dehaene S., Sitt J.D. Robust EEG-based cross-site and cross-protocol classification of states of consciousness. *Brain*. 2018, 141(11): 3179–3192.
- Frolov A., Mokienko O., Lyukmanov R., Biryukova E., Kotov S., Turbina L., Nadareyshvily G., Bushkova Y. Post-stroke rehabilitation training with a motor-imagery-based brain–computer interface (BCI)-controlled hand exoskeleton: a randomized controlled multicenter trial. *Frontiers in neuroscience*. 2017. 11: 400.
- Ge S., Yang Q., Wang R., Lin P., Gao J., Leng Y., Yang Y., Wang H. A brain–computer interface based on a few-channel EEG–fNIRS bimodal system. *IEEE Access*. 2017. 5: 208–218.
- Hramov A.E., Maksimenko V.A., Pisarchik A.N. Physical principles of brain–computer interfaces and their applications for rehabilitation, robotics and control of human brain states. *Physics Reports*. 2021. 918: 1–133.
- Hu X.S., Hong K.S., Ge S.S. fNIRS-based online deception decoding. *Journal of Neural Engineering*. 2012. 9(2): 026012.
- Liu Y., Ayaz H., Curtin A., Onaral B., Shewokis P.A. Towards a hybrid P300-based BCI using simultaneous fNIR and EEG. *International Conference on Augmented Cognition*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013: 335–344.
- Mihara M., Hattori N., Hatakenaka M., Yagura H., Kawano T., Hino T., Miyai I. Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in post-

- stroke victims: a pilot study. *Stroke*. 2013. 44(4): 1091–1098.
- Naseer N., Hong K.S.* fNIRS-based brain-computer interfaces: a review. *Frontiers in human neuroscience*. 2015. 9: 3.
- Peterson V., Nieto N., Wyser D., Gassert R., Lamercy O., Milone D.H., Spies R.D.* Transfer learning based on optimal transport for motor imagery brain-computer interfaces. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2021. 69(2): 807–817.
- Power S.D., Kushki A., Chau T.* Towards a system-paced near-infrared spectroscopy brain-computer interface: differentiating prefrontal activity due to mental arithmetic and mental singing from the no-control state. *Journal of neural engineering*. 2011. 8(6): 066004.
- Ramadan R.A., Vasilakos A.V.* Brain computer interface: control signals review. *Neurocomputing*. 2017. 223: 26–44.
- Rezazadeh S.A., Yousefi R., Wong A.T., Rudzicz F., Chau T.* Development of a ternary hybrid fNIRS-EEG brain-computer interface based on imagined speech. *Brain-Computer Interfaces*. 2019. 6(4): 128–140.
- Rodrigues P.L.C., Jutten C., Congedo M.* Riemannian procrustes analysis: transfer learning for brain-computer interfaces. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2018. 66(8): 2390–2401.
- Saha S., Mamun K.A., Ahmed K., Mostafa R., Naik G.R., Darvishi S., Khandoker A.H., Baumert M.* Progress in brain computer interface: challenges and opportunities. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2021: 4.
- Tomita Y., Vialatte F.B., Dreyfus G., Mitsukura Y., Bakkardjian H., Cichocki A.* Bimodal BCI using simultaneously NIRS and EEG. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2014. 61(4): 1274–1284.

## EFFECT OF SESSION TO SESSION LEARNING AND FILTRATION METHOD ON THE PERFORMANCE OF BCI BASED ON NEAR INFRARED SPECTROSCOPY

**M. R. Isaev<sup>a, b, #</sup>, P. D. Bobrov<sup>a, b</sup>**

<sup>a</sup>*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia*

<sup>#</sup>*e-mail: isaev.mikhail@ihna.ru*

The paper proposes methods for brain-computer interface, based on the hemodynamic activity registration using near-infrared spectroscopy (NIRS) and adapted for using in the movement disorders rehabilitation. Methods include a filtration adapted to the instructions frequency, step by step classification of the rest state and active tasks, as well as training of the interface classifier on previous sessions data. The effect of the proposed methods and using a smaller set of channels on the accuracy of movement imaging recognition is evaluated on the data of three series of experiments previously done in the laboratory with healthy volunteers. It is shown that the removal of low-frequency noise components from NIRS signal by proposed filtering significantly increases the classification accuracy, as well as session to session learning of the same subject, the number of channels can be reduced without loss of recognition accuracy.

*Keywords:* brain-computer interface, near-infrared spectroscopy, motor imagery, filtration